

TESIS

**KORELASI HbA1c DENGAN RASIO KOLESTEROL TOTAL/HDL,
LDL/HDL, TG/HDL DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/
APOLIPOPROTEIN A-1 SERUM PADA
SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

***CORRELATION OF HbA1c WITH RATIO OF TOTAL
CHOLESTEROL/HDL, LDL/HDL, TG/HDL AND SERUM
APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-1 RATIO IN
SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***



IRMAWATI

P062212023

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

HALAMAN PENGANTAR

**KORELASI HbA1c DENGAN RASIO KOLESTEROL TOTAL/HDL,
LDL/HDL, TG/HDL DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/
APOLIPOPROTEIN A-1 SERUM PADA
SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

Disusun dan diajukan oleh

IRMAWATI

P062212023

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KORELASI HbA1c DENGAN RASIO KOLESTEROL TOTAL/HDL, LDL/HDL, TG/HDL
DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/ APOLIPOPROTEIN A-1 SERUM
PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh

IRMAWATI

Nomor Pokok P062212023

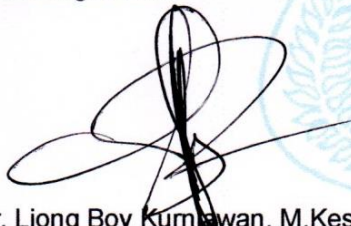
Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister **Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin**

Pada tanggal 20 Juli 2023

dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Liong Boy Kumawan, M.Kes., Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping



dr. Ulang Bahrun, Ph.D. Sp.PK(K)
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Irmawati

NIM : P062212023

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Juli 2023

Yang Menyatakan,



Irmawati

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas berkat rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“KORELASI HbA1c DENGAN RASIO KOLESTEROL TOTAL/HDL, LDL/HDL, TG/HDL DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-1 SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2”** sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi,

bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Ph.D., Sp.PK(K)** selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan, bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
4. **Tim Penguji : Dr. dr Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD., Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS., Dr. dr. Nursin Abdul Kadir, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Kepala instalasi laboratorium Patologi Klinik RSUD Labuang Baji dan UPK Balai Pelayanan Kesehatan Dinas Kesehatan Provinsi Sulsel.
6. **dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K)** selaku kepala instalasi laboratorium Patologi Klinik RSUP DR. Wahidin Sudiorohusodo Makassar.
7. **Sumitro Rahman, SKM., M.Kes.** selaku kepala sub instalasi laboratorium Patologi Klinik RSWS.
8. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan yakni kak Andi Heriadi, Zaifah Firayanti, Alya Rahmadiyah, yang telah memberikan bantuan motivasi dan semangat.

9. Teman-teman analis Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar khususnya kepada kak Dewi Sriyanti, kak Kasmawati, kak Andi Maya Kesrianti, kak Rezki Masa, kak Syasti Upika, Pudjiyanti Cidtra Tappi, yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.
10. Sahabat icons Lelis Ariska dan Habibah Gali yang selalu memberikan semangat dan membantu penulis.

Akhirnya penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Baharuddin dan Ibunda Rukmini atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta memberikan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini.

Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh

Makassar, 20 Juli 2023

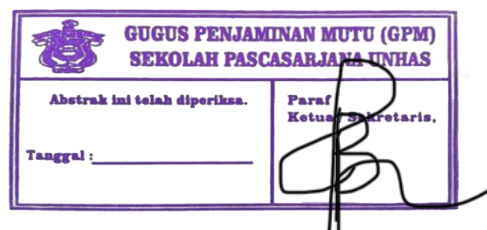
Penulis

ABSTRAK

IRMAWATI. *Korelasi HbA1c dengan Rasio Kolesterol Total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL dan Rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2* (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Ulung Bahrn**)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit hiperglikemik akibat insensivitas sel terhadap insulin. Penderita DMT2 dapat mengalami dislipidemia yang ditandai dengan kelainan pada profil lipid darah sehingga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskular. Rasio profil lipid dan rasio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-1 dapat dipertimbangkan sebagai penilaian risiko tambahan bagi komplikasi kardiovaskular pada pasien DMT2. Gambaran glukosa dalam darah dapat dinilai dengan pengukuran *glycated* hemoglobin (HbA1c), yang digunakan sebagai kontrol dan monitoring jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan HbA1c dengan rasio lipid dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada DMT2. Penelitian ini adalah *cross sectional study* dengan melibatkan 60 pasien DMT2 terdiri dari 12 pasien DMT2 terkontrol dan 48 pasien DMT2 tidak terkontrol. Berdasarkan analisis statistik hasil penelitian terdapat perbedaan yang bermakna pada rasio CHOL/HDL, rasio LDL/HDL, rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pasien DMT 2 terkontrol vs. tidak terkontrol ($p=0,037$; $p=0,006$; $p=0,004$), dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rasio TG/HDL ($p=0,244$). Pada uji korelasi *Spearman*, terdapat korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dengan rasio CHOL/HDL, HbA1c dengan rasio LDL/HDL, HbA1c dengan rasio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-1 ($p=0,021$ $r=0,298$; $p=0,002$ $r=0,393$; $p=0,017$ $r=0,308$), tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dengan TG/HDL ($p=0,165$ $r=0,181$). Disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dengan rasio CHOL/HDL, rasio LDL/HDL, rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 dan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dengan rasio TG/HDL.

Kata Kunci : *Diabetes Melitus Tipe 2, HbA1c, rasio lipid, rasio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-1*

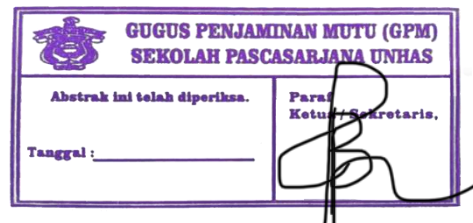


ABSTRACT

IRMAWATI. *Correlation Of HbA1c With Ratio of Total Cholesterol/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, And Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 Ratio In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus* (supervised by **Liong Boy Kurniawan** and **Uleng Bahrun**)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a hyperglycemic disease due to cell insensitivity to insulin. Dyslipidemia, an abnormality in blood lipid profiles, is often observed in patients with T2DM, increasing the risk of complications related to cardiovascular disease. Lipid profile ratio and the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 ratio may be considered as additional risk assessment for cardiovascular complications in T2DM patients. The glucose level in the blood can be assessed by glycated hemoglobin (HbA1c) measurement, which is used as a long-term control and monitoring. The current study aims to examine the relationship between HbA1c levels and the lipid profile ratio as well as the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 ratio in T2DM. There were 60 T2DM patients involved in this study comprising 12 T2DM controlled patients and 48 T2DM uncontrolled patients. Statistical analysis of the results revealed significant differences in the CHOL/HDL ratio, LDL/HDL ratio, and Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 ratio between controlled and uncontrolled T2DM patients ($p=0.037$, $p=0.006$, $p=0.004$, respectively), while no significant difference was found in the TG/HDL ratio ($p=0.244$). The Spearman correlation test showed a significant correlation between HbA1c levels and the CHOL/HDL ratio, LDL/HDL ratio, and Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 ratio ($p=0.021$ $r=0.298$, $p=0.002$ $r=0.393$, $p=0.017$ $r=0.308$, respectively), but no significant correlation was observed between HbA1c levels and the TG/HDL ratio ($p=0.165$ $r=0.181$). In conclusion, a significant correlation between HbA1c levels and the CHOL/HDL ratio, LDL/HDL ratio, and Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 ratio was found, while no significant correlation existed between HbA1c levels and the TG/HDL ratio.

Keywords: *Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c, lipid ratio, ratio of Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-1.*



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK BAHASA INDONESIA.....	viii
ABSTRAK BAHASA INGGRIS.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	5
C. HIPOTESIS PENELITIAN	5
D. TUJUAN PENELITIAN	6
1. TUJUAN UMUM.....	6
2. TUJUAN KHUSUS	6
E. MANFAAT PENELITIAN	6
1. DI BIDANG KLINISI	6
2. DI BIDANG AKADEMIK	7
3. UNTUK MASYARAKAT	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. DIABETES MELITUS	8
1. PENGERTIAN DIABETES MELITUS TIPE 2	8
2. PATOFISIOLOGI	9
3. KOMPLIKASI	12
4. FAKTOR RESIKO	14
5. DIAGNOSIS	15
B. HbA1c	16
1. DEFINISI.....	16
2. PERSPEKTIF SEJARAH	17
3. METABOLISME HbA1c.....	18
4. NILAI KLINIS.....	19
C. LIPID DAN LIPOPROTEIN	20
1. DEFINISI LIPID DAN LIPOPROTEIN.....	20
2. KOLESTEROL.....	23
3. TRIGLISERIDA	25
4. <i>LOW DENSITY LIPOPROTEIN</i>	26
5. <i>HIGH DENSITY LIPOPROTEIN</i>	28
D. RASIO LIPID	31
E. APOLIPOPROTEIN.....	32
1. APOLIPOPROTEIN A.....	32

2. APOLIPOPROTEIN B	35
3. METABOLISME LIPOPROTEIN	36
F. RASIO APO B/APO A-1	40
G. DISLIPIDEMIA PADA DIABETES.....	41
H. HUBUNGAN HbA1c DENGAN RASIO LIPID DAN RASIO APO B/ APO A-1	44
I. KERANGKA TEORI.....	48
J. KERANGKA KONSEP.....	49
BAB III METODE PENELITIAN.....	50
A. DESAIN PENELITIAN	50
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	50
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	50
D. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	50
E. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	51
F. DEFINISI OPERASIONAL.....	52
G. CARA KERJA.....	53
H. ALUR KERJA	65
I. PENGUJIAN DAN ANALISIS DATA.....	66
J. ETIK PENELITIAN	66
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	67
A. HASIL PENELITIAN	67
1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	67
2. UJI NORMALITAS	68
3. UJI PERBANDINGAN	69
4. UJI KORELASI.....	73
5. NILAI CUT OFF.....	79
B. PEMBAHASAN	81
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	89
A. KESIMPULAN.....	89
B. SARAN.....	89
DAFTAR PUSTAKA.....	90
LAMPIRAN	97

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skrining Dan Tes Diagnostik Untuk Pradiabetes dan Diabetes

Tabel 2. HbA1c Sebagai Indikator Pengendalian Diabetes

Tabel 3. Jenis Lipoprotein

Tabel 4. Nilai Normal Lipid

Tabel 5. Hubungan HbA1c Dengan Rasio Lipid

Tabel 6. Hubungan HbA1c Dengan Rasio Apo B/Apo A-1

Tabel 7. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 8. Uji Normalitas *Kolmogorov-Smirnov*

Tabel 9. Uji Perbandingan CHOL/HDL pada DM Tipe 2 Terkendali dan Tidak Terkendali

Tabel 10. Uji Perbandingan LDL/HDL pada DM Tipe 2 Terkendali Dan Tidak Terkendali

Tabel 11. Uji Perbandingan TG/HDL pada DM Tipe 2 Terkendali dan Tidak Terkendali

Tabel 12. Uji Perbandingan APO B/APO A pada DM Tipe 2 Terkendali dan Tidak Terkendali

Tabel 13. Uji Korelasi HbA1c dan CHOL/HDL pada DM Tipe 2

Tabel 14. Uji Korelasi HbA1c dan LDL/HDL pada DM Tipe 2

Tabel 15. Uji Korelasi HbA1c dan TG/HDL pada DM Tipe 2

Tabel 16. Uji Korelasi HbA1c dan APO B/APO A-1 pada DM Tipe 2

Tabel 17. Perhitungan Nilai AUC

Tabel 18. Perhitungan Indeks Youden

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Hemoglobin Terглиkasi
- Gambar 2.** Pembentukan Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) Dari Pengikatan Glukosa Ke Hemoglobin.
- Gambar 3.** Biogenesis Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) Mengandung Discoidal Lipoprotein Densitas Tinggi (HDL)
- Gambar 4.** Apo B Sebagai Fraksi Utama LDL
- Gambar 5.** Metabolisme Lipoprotein Melalui 3 Jalur : Eksogen, Endogen, Dan *Reverse Cholesterol Transport*
- Gambar 6.** Patogenesis Dislipidemia Pada Diabetes Mellitus
- Gambar 7.** *Scatterplot* HbA1c dan CHOL/HDL
- Gambar 8.** *Scatterplot* HbA1c dan LDL/HDL
- Gambar 9.** *Scatterplot* HbA1c dan TG/HDL
- Gambar 10.** *Scatterplot* HbA1c dan APO B/ APO A-1
- Gambar 11.** Kurva ROC

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1	:	<i>ATP-binding cassette transporter A1</i>
ADA	:	<i>American Diabetes Association</i>
AMORIS	:	<i>Apolipoprotein Related Mortality Risk</i>
Apo A	:	<i>Apolipoprotein A</i>
Apo B	:	<i>Apolipoprotein B</i>
ATP	:	<i>Adenosin trifosfat</i>
AUC	:	<i>Area Under the Curve</i>
CETP	:	<i>Cholesterol ester transfer protein</i>
CHE	:	<i>Cholesterol esterase</i>
CHO	:	<i>Cholesterol Oxydase</i>
CVD	:	<i>Cardiovascular disease</i>
DM	:	<i>Diabetes melitus</i>
DMT2	:	<i>Diabetes melitus tipe 2</i>
EMSE	:	<i>N-ethyl-N-(3-methylphenyl)-N-succinylethylenediamine</i>
FFA	:	<i>Free fatty acid</i>
GDP	:	<i>Gula darah puasa</i>
GDS	:	<i>Gula darah sewaktu</i>
GLUT-1	:	<i>Glucose transporter-1</i>
GLUT-4	:	<i>Glucose transporter-4</i>
HbA1C	:	<i>Glycated hemoglobin</i>
HDL	:	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	:	<i>Human imunodeficiency virus</i>
IDL	:	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
IMT	:	<i>Indeks massa tubuh</i>
IR	:	<i>Insulin resistance</i>
IRS-1	:	<i>Insulin receptor substrat-1</i>
JNK	:	<i>c-Jun N-terminal</i>
LCAT	:	<i>Lecithin cholesterol acyltransferase</i>
LDL	:	<i>Low density lipoprotein</i>
LPL	:	<i>Lipoprotein lipase</i>

MAPK	:	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
MTP	:	<i>Microsomal triglyceride transfer protein</i>
NO	:	Nitrit oksida
POD	:	Peroksidase
PJK	:	Penyakit jantung coroner
PKC	:	Protein kinase C
ROC	:	<i>Receiver Operating Curve</i>
ROS	:	<i>Reactive oxygen species</i>
sdLDL	:	<i>small dense low density lipoprotein</i>
SR-B1	:	<i>Scavenger receptor class B type 1</i>
TG	:	Trigliserida
TTGO	:	Tes toleransi glukosa oral
VLDL	:	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes adalah gangguan metabolisme yang paling umum dan secara klinis telah menjadi pandemi global dalam beberapa dekade terakhir dan menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Kejadian diabetes terus meningkat, *World Health Organization* (WHO) memproyeksikan akan ada >590 juta pasien yang terdiagnosis pada tahun 2035. WHO mendefinisikan diabetes sebagai gangguan metabolisme glukosa akibat berbagai etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihasilkan dari defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Bentuk diabetes yang paling umum adalah diabetes tipe 2 (Reed Josh et al, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan karena sekresi hormon insulin yang kurang, tetapi disebabkan oleh kegagalan sel-sel tubuh dalam merespon hormon insulin. Kondisi ini yang umumnya disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin paling banyak disebabkan karena obesitas, proses penuaan, dan minimnya aktivitas fisik. Resistensi insulin ditemukan menjadi kontributor utama dislipidemia aterogenik, seperti peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) (Pinakesty A., 2020).

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia akibat defisiensi dari aksi insulin dan profil lipid serum sangat dipengaruhi oleh insulin.

Penderita diabetes melitus dapat mengalami kelainan pada lipid atau yang disebut dengan dislipidemia. Kelainan lipid serum (dislipidemia) umumnya terlihat pada populasi diabetes terlepas dari defisiensi insulin atau resistensi insulin. Pasien diabetes melitus tipe 2 rentan terhadap dislipidemia diabetik, sehingga terdapat peningkatan risiko terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskular (Yudha dkk, 2021). Toksisitas lipid dapat memicu proses atherogenesis menjadi lebih progresif. Lipoprotein akan mengalami pergantian akibat perubahan metabolik pada DM seperti proses glikasi beserta oksidasi. Hal ini dapat menyebabkan risiko resistensi insulin semakin tinggi sehingga menjadi DM tipe 2. (Utomo A. 2020)

Pada pasien DM beberapa kondisi patologis dapat terjadi dan kasus paling banyak adalah terkait dengan kondisi vaskuler. Gangguan vaskuler akibat diabetes dibagi menjadi dua kategori, yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler. Sebagai salah satu komplikasi vaskuler, penyakit kardiovaskular seperti infark miokard terjadi 3 sampai 5 kali lebih sering pada DM dan termasuk yang menyebabkan kematian paling banyak, oleh karena itu menilai adanya faktor risiko kardiovaskular menjadi sangat penting dalam penatalaksanaan DM selain pemantauan status glikemia (Widyatmojo H. dkk, 2018).

Dislipidemia pada DM berisiko 2 sampai 4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan non-DM. Toksisitas lipid pada DM lebih cepat memicu pembentukan aterosklerosis. Beberapa penelitian menyebutkan, kematian pada penderita DM paling banyak disebabkan karena aterosklerosis, yaitu

sebanyak 80%. Sebanyak 75% disebabkan karena penyakit jantung koroner (PJK) dan 25% sisanya disebabkan karena stroke. Mortalitas dan morbiditas pada pasien diabetes paling banyak disebabkan karena penyakit kardiovaskuler, seperti penyakit jantung koroner. Salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah profil lipid yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kolesterol total, LDL, ataupun trigliserida, dan adanya penurunan HDL. (Pinakesty A., 2020).

Apolipoprotein atau apoprotein merupakan komponen penting dari partikel lipoprotein, yang dikenal sebagai gugus protein pada lipoprotein. Apolipoprotein B adalah komponen protein yang merupakan unsur terpenting aterogenik pada VLDL, IDL, LDL. Rasio Apo B/Apo A-1 juga diteliti oleh studi risiko kematian yang terkait dengan *Apolipoprotein related mortality risk* (AMORIS) diterbitkan yang menunjukkan bahwa konsentrasi apolipoprotein B (Apo B) dan apolipoprotein A (Apo A-1) serta rasio Apo B/Apo A-1 juga meningkatkan prediksi risiko penyakit kardiovaskuler (Walldius et al, 2001). Rasio Apo B dan Apo A-1 yang dianggap lebih baik karena memiliki beberapa kelebihan, di antaranya kadar Apo B dan Apo A-1 dihitung secara terpisah dan secara langsung dengan panduan dan standar internasional yang tervalidasi, menggambarkan 2 sisi risiko yang setara, yaitu sisi aterogenik yang diwakili oleh kadar Apo B dan sisi anti-aterogenik yang diwakili oleh kadar Apo A-1. Rasio Apo B terhadap Apo A-1 merefleksikan keseimbangan transpor kolesterol (Megawati, 2022).

Gambaran glukosa dalam darah dapat dinilai dengan pengukuran *glycated* hemoglobin (HbA1c), yang digunakan sebagai kontrol dan monitoring jangka panjang, menggambarkan kadar glukosa dalam darah 2 – 3 bulan sebelumnya, dan dapat digunakan sebagai pertimbangan dan penilaian pada pasien diabetes terhadap risiko komplikasi yang akan terjadi (Srilaning., 2016). Hemoglobin terglukosilasi (HbA1c) merupakan salah satu pemeriksaan untuk monitoring diabetes. HbA1c merupakan suatu bentuk ikatan antara glukosa dengan molekul hemoglobin, glukosa terikat pada asam amino valin di ujung rantai beta hemoglobin. Pada mulanya ikatan tersebut bersifat labil dan berlangsung sementara, bila hiperglikemia terjadi hanya sebentar dan kembali pada normoglikemia maka ikatan tersebut akan terurai kembali, namun bila hiperglikemia berlangsung lebih lama, ikatan tersebut akan menjadi stabil dan menetap sebagai HbA1c (Widyatmojo H. dkk, 2018). *American Diabetes Association (ADA) (2022)* menyebutkan bahwa nilai HbA1C yang menjadi sasaran pengendalian DM sesuai adalah <7% dan semakin tinggi nilai HbA1C dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasi DM.

Hubungan HbA1c dengan profil lipid secara teori adalah terjadi penurunan fungsi insulin yang mengakibatkan peningkatan hormon sensitif lipase yang akan mengakibatkan lipolisis yang akhirnya melepaskan asam lemak dan gliserol yang akan di bawah ke sirkulasi darah yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas, sehingga apabila jumlah berlebihan akan dibawa ke hati untuk metabolisme lemak yang akan diubah

menjadi fosfolipid, kolesterol dan trigliserida yang mengakibatkan peningkatan kolesterol dan trigliserida. Kemudian diangkut ke sirkulasi melalui lipoprotein yaitu LDL dan HDL (Wahab dkk., 2017).

Pengukuran kadar HbA1c yang dilakukan untuk mengetahui kontrol glukosa pada pasien diabetes melitus tipe 2, dan memperkirakan risiko komplikasi membuat penulis tertarik melakukan penelitian tentang hubungan HbA1c dengan rasio lipid dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu “Apakah terdapat hubungan HbA1c dengan rasio kolesterol Total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2 ?”.

C. HIPOTESIS PENELITIAN

Semakin tinggi HbA1c semakin tinggi rasio kolesterol Total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL serta rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

D. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan rasio Kolesterol Total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya nilai HbA1c, kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, rasio lipid, Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, rasio Apo B/Apo A-1 pada penderita DM tipe 2.
- b. Diketuainya korelasi HbA1c dengan rasio lipid (kolesterol total/HDL, LDL/HDL, trigliserida/HDL) pada penderita DM tipe 2.
- c. Diketuainya korelasi HbA1c dengan rasio Apo B/Apo A-1 pada penderita DM tipe 2.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Bidang Klinisi

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data dasar tentang hubungan HbA1c dengan rasio kolesterol total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2, sehingga dapat digunakan sebagai monitoring dalam memantau pasien yang memiliki peluang terkena penyakit komplikasi kardiovaskuler.

2. Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi ilmu ilmiah dan menambah informasi mengenai hubungan HbA1c dengan rasio kolesterol total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL dan rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

3. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemeriksaan HbA1c, rasio kolesterol total/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, rasio Apo B/Apo A-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat digunakan sebagai langkah preventif untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS TIPE 2

1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau gabungan antara keduanya. Diabetes melitus dapat terjadi karena kelainan metabolik pada karbohidrat, lipid, dan protein. Seseorang dengan diabetes berisiko memiliki morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi karena komplikasinya seperti penyakit ginjal, kebutaan, hingga penyakit jantung coroner (Fatimah R.N., 2015).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemik akibat insensivitas sel terhadap insulin atau sering disebut dengan “resistensi insulin”. Hal ini karena insulin tetap dihasilkan dan diproduksi oleh sel-sel beta pankreas, sehingga diabetes melitus tipe 2 dianggap sebagai non insulin dependent diabetes melitus. Kadar insulin yang rendah untuk mencapai respon yang memadai atau resistensi insulin pada jaringan target, terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Tingkat keparahan gejala disebabkan oleh jenis dan durasi penyakit diabetes. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi, dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kematian karena ketoasidosis pada sindrom *hiperosmolar nonketotic* (Kharroubi, 2015 ; Reed Josh et al, 2021).

2. Patofisiologi

Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DM tipe 2 adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas:

a) Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan *overweight* atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 semakin merusak sel beta disatu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DM tipe 2 semakin progresif (Decroli E., 2019).

Secara normal, kadar glukosa dalam darah yang meningkat akan merangsang pengeluaran hormon insulin oleh sel beta pankreas. Insulin kemudian berikatan dengan *Insulin Receptor Substrat-1* (IRS-1) yang merangsang proses penghantaran sinyal untuk produksi *glucose transporter-4*(GLUT-4). GLUT-4 berperan sebagai transporter glukosa ke dalam jaringan. Ketika terjadi resistensi insulin, proses tersebut akan terganggu sehingga glukosa tetap berada di luar sel menyebabkan kurangnya asupan glukosa pada jaringan dan berpotensi mengalami gangguan fungsi. Akibat dari resistensi insulin, beberapa organ dalam tubuh

juga akan memberikan dampaknya masing-masing yang berakhir pada makin buruknya hiperglikemia. Istilah *ominous 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 (Kharroubi, 2015).

b) Disfungsi sel B pankreas

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatik yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah R.N., 2015).

Pada perjalanan penyakit DM tipe 2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Sebelum diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena

pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50%. Pada tahap lanjut dari perjalanan DM tipe 2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan *amiloid*, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan sedemikian rupa, sehingga secara klinis DM tipe 2 sudah menyerupai DM tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut (Decroli E., 2019).

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting di antara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel. Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel beta dapat beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan jumlah sel beta ini terjadi melalui peningkatan replikasi dan neogenesis, serta hipertrofi sel beta (Westman E.C., 2021; Decroli E., 2019).

Pada DM tipe 2, sel beta pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat

menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan merusak sel beta secara gradual (Decroli E., 2019).

3. Komplikasi

Diabetes melitus sering menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular terutama didasari oleh karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronik. Kerusakan vaskular ini diawali dengan terjadinya disfungsi endotel akibat proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel. Disfungsi endotel memiliki peranan penting dalam mempertahankan homeostasis pembuluh darah. Untuk memfasilitasi hambatan fisik antara dinding pembuluh darah dengan lumen, endotel menyekresikan sejumlah mediator yang mengatur agregasi trombosit, koagulasi, fibrinolisis, dan tonus vaskular. Istilah disfungsi endotel mengacu pada kondisi dimana endotel kehilangan fungsi fisiologisnya seperti kecenderungan untuk meningkatkan *vasodilatasi*, *fibrinolisis*, dan antiagregasi. Sel endotel mensekresikan beberapa mediator yang dapat menyebabkan vasokonstriksi seperti *endotelin-A* dan *tromboksan A2*, atau vasodilatasi seperti nitrit oksida (NO), prostasiklin, dan *endotheliumderived hyperpolarizing factor*. NO memiliki peranan utama pada vasodilatasi arteri (Decroli E., 2019).

Pada pasien DM tipe 2 disfungsi endotel hampir selalu ditemukan, karena hiperglikemia kronis memicu terjadinya gangguan produksi dan aktivitas NO, sedangkan endotel memiliki keterbatasan intrinsik untuk

memperbaiki diri. Paparan sel endotel dengan kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya proses apoptosis yang mengawali kerusakan tunika intima. Proses apoptosis ini terjadi melewati serangkaian proses yang kompleks yaitu teraktivasi jalur sinyal β -1 integrin, setelah aktivasi integrin, akan terinduksi peningkatan p38 *mitogen- activated protein kinase* (MAPK) dan *c-Jun N-terminal* (JNK) yang berujung pada apoptosis sel. Pada sel endotel yang telah mengalami apoptosis, akan terjadi pula aktivasi *vascular endothelial-cadherin* yang akan menyebabkan apoptosis sel-sel sekitar pada daerah yang rentan mengalami aterosklerosis (Decroli E., 2019).

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis (Fatimah R.N., 2015) :

a) Komplikasi akut

- 1) Hipoglikemia merupakan kondisi kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dL). Hipoglikemia sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1 yang dialami. Kadar gula darah yang rendah menyebabkan sel-sel otak tidak akan mendapatkan pasokan energi, sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.
- 2) Hiperglikemia merupakan tidak seimbangnya glukosa di dalam darah dan tidak adekuatnya air, kalium, dan natrium (Rosikhoh, 2016). Hiperglikemia terjadi apabila kadar glukosa darah meningkat dengan tiba-tiba, dan dapat berkembang menjadi keadaan

metabolisme yang berbahaya, antara lain *koma hiperosmoler non ketotik* (KHNK), ketoasidosis diabetik.

b) Komplikasi kronis

1) Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita DM adalah mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

2) Komplikasi mikrovaskuler

Komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi antara lain nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

4. Faktor Resiko

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah. Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan ≥ 90 cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia dan diet tidak sehat (Fatimah R.N., 2015).

Pasien dengan DM tipe 2 memiliki risiko 10% lebih tinggi menderita penyakit arteri koroner, di antaranya mengalami infark miokard, stroke, dan menderita penyakit gagal jantung. Komplikasi kardiovaskuler pada penderita DM tipe 2 terjadi oleh karena disfungsi endotel yang disebabkan oleh resistensi insulin dan adanya hiperglikemia kronik yang menyebabkan proses aterosklerosis pada pembuluh darah jantung. Resistensi insulin memainkan peran penting pada patofisiologi DM tipe 2 dan komplikasi kardiovaskuler. Faktor genetik dan lingkungan berperan dalam peningkatan resistensi insulin dan kejadian kardiovaskuler (Decroli E., 2019).

5. Diagnosis

Menurut *American Diabetes Association* (2022), penegakkan diagnosis DM didasarkan pada kadar glukosa darah. Pemantauan hasil pengobatan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dan glukometer. Terdapat empat kriteria diagnosis DM (Tabel 1) antara lain:

- a) Pemeriksaan glukosa plasma puasa (tanpa asupan kalori minimal 8-10 jam).
- b) Pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu.
- d) Pemeriksaan HbA1c.

Tabel 1. Skrining Dan Tes Diagnostik Untuk Pradiabetes dan Diabetes

Tes	Prediabetes	Diabetes
HbA1c	5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)
Glukosa plasma puasa	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO	140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu	-	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

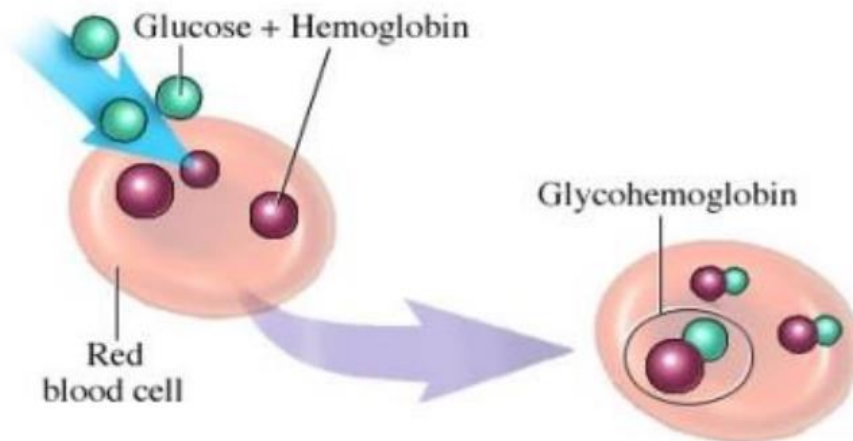
(sumber : *American Diabetes Association, 2022*)

B. HbA1c

1. Definisi

Hemoglobin terglykasi (hemoglobin A1c, HbA1c, atau Hb1c; juga dikenal sebagai HbA1c atau HGBA1c) adalah bentuk hemoglobin yang diukur untuk mengetahui konsentrasi glukosa plasma rata-rata. Hemoglobin terglykasi adalah bentuk fraksi hemoglobin yang mengalami proses glikosilasi (penambahan gugus glukosa) yang berikatan kovalen dengan valin N-terminal rantai beta molekul hemoglobin secara spontan akibat paparan glukosa terhadap hemoglobin, dan tanpa bantuan enzim. Jumlah hemoglobin terglykasi bergantung pada konsentrasi glukosa darah, dimana semakin tinggi kadar glukosa darah maka konsentrasi hemoglobin terglykasi juga akan meningkat. Setelah molekul hemoglobin terglykasi, akan tetap berada dalam sel darah merah selama sisa masa hidupnya (120 hari).

Proses pembentukan HbA1c ditunjukkan pada Gambar 1 (Sherwani et al, 2016 ; Gupta S. et al, 2017).



Gambar 1. Hemoglobin Terglikasi
(sumber : Juda T. et al, 2016)

Pengukuran hemoglobin terglykasi (HbA1c) adalah kontrol glikemik terbaik yang digunakan untuk mengetahui gambaran kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir . Pemeriksaan HbA1c sangat penting dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis kontrol glikemik jangka panjang, manajemen, dan prognosis dari penyakit diabetes melitus tipe 2 (Wulandari, 2020).

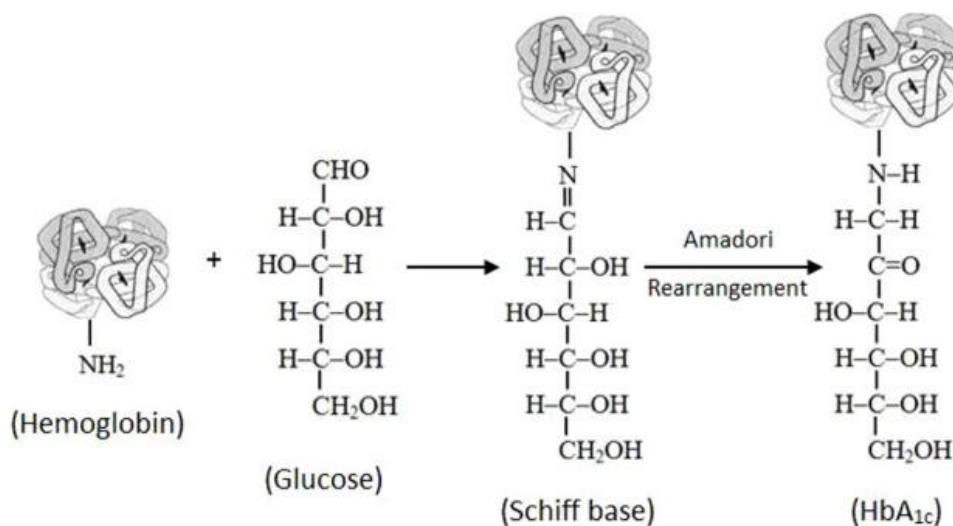
2. Perspektif Sejarah

Pada tahun 1955, peneliti menemukan bahwa hemoglobin pada orang dewasa mengandung molekul yang heterogen. HbA1c pertama kali ditemukan oleh Huisman et al. pada tahun 1958 (Sherwani S. et al, 2016). Pada tahun 1976, HbA1c digambarkan sebagai sarana yang berguna untuk pemantauan kontrol glikemik pada pasien diabetes. Kemudian pada awal 1980, pemeriksaan HbA1c diterima secara luas dalam praktik klinis dan

dijadikan sebagai biomarker untuk pemantauan kadar glukosa dalam darah (Gupta S. et al, 2017).

3. Metabolisme HbA1c

Pembentukan HbA1c melibatkan proses glikosilasi non enzimatis (glikasi) antara gugus amino protein dengan glukosa, reaksi ini disebut *Maillard reaction*. Proses diawali difusi terfasilitasi glukosa melalui *glucose transporter-1* (GLUT-1) transporter eritrosit sehingga glukosa terpapar dengan hemoglobin. Glukosa kemudian berikatan dengan N-terminal valin rantai beta hemoglobin membentuk senyawa aldimine (*schiff base*) yang tidak stabil seperti pada Gambar 2. Selanjutnya *schiff base* menjalani suatu penyusunan molekul yang disebut dengan *Amadori rearrangement*, menghasilkan produk Amadori dengan ketoamin yang lebih stabil, yaitu HbA1c. (Sherwani S. et al, 2016)



Gambar 2. Pembentukan Hemoglobin Terlikasi (HbA1c) Dari Pengikatan Glukosa Ke Hemoglobin.
(sumber : Sherwani S. et al, 2016)

4. Nilai Klinis HbA1c

HbA1c adalah indikator kontrol diabetes yang utama kecuali dalam situasi berikut: situasi di mana rata-rata umur sel darah merah secara signifikan <120 hari biasanya akan menimbulkan hasil HbA1c yang rendah karena 50% glikasi terjadi dalam 90-120 hari. Penyebab umumnya meliputi hemolisis, hemoglobinopati, dan gangguan sel darah merah penyakit mielodisplastik (Gupta S. et al, 2017).

Pemeriksaan HbA1c dapat direkomendasikan untuk mendiagnosis diabetes, *American Diabetes Association* (2022) menyebutkan bahwa nilai HbA1c yang menjadi sasaran pengendalian DM sesuai adalah <7% dan semakin tinggi nilai HbA1c dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasi DM.

HbA1c memberikan nilai yang dapat digunakan untuk pemantauan hiperglikemia dan berkorelasi baik dengan risiko komplikasi diabetes jangka panjang, sehingga saat ini dianggap sebagai tes pilihan untuk pemantauan dan manajemen kronis diabetes. Glukosa terglykasi hemoglobin atau HbA1c memberikan kadar glukosa rata-rata dalam darah individu karena menjadi terglykasi dengan hemoglobin. Kadar HbA1c berbanding lurus dengan kadar glukosa darah pada Tabel 2 (Sherwani S. et al, 2016).

Tabel 2. HbA1c Sebagai Indikator Pengendalian Diabetes

Glukosa Darah		Status	HbA1c	
mmol/L	mg/dL		%	mmol/mol
5,4	97	normal	5	31
7,0	126		6	42
8,6	155	Pra-diabetes	7	53
10,2	184		8	64
11,8	212	Diabetes	19	75
13,4	241		10	86
14,9	268	Diabetes	11	97
16,5	297		12	108

(sumber : Sherwani S. et al, 2016)

HbA1c merupakan salah satu pemeriksaan dalam diagnosis diabetes melitus serta pemantauan kadar glukosa dalam darah, namun dapat dipengaruhi oleh penyakit anemia. Keadaan anemia merupakan salah satu faktor interferensi yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c. Anemia defisiensi besi dapat meningkatkan kadar HbA1c karena terjadi penurunan proliferasi eritrosit atau *asplenia fungsional*, sedangkan anemia hemolitik dapat menurunkan kadar HbA1c karena berkurangnya umur sel darah merah sehingga terjadi pergantian sel darah merah. (Katwal P., et al, 2020).

C. LIPID DAN LIPOPROTEIN

1. Definisi Lipid Dan Lipoprotein

Lipid adalah kelompok senyawa heterogen yang berkaitan dengan asam lemak. Lipid oleh tubuh disimpan sebagai penghasil energi. Lipid

mempunyai struktur utama tersusun dari atom hydrogen (H), karbon (C), dan oksigen (O) dengan sifat umum yaitu tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik seperti benzene, ether, chloroform (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Kandungan lipid dalam makanan terdiri dari trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid, namun trigliserida merupakan jenis lipid terbanyak. Lemak jenuh terdapat pada produk hewani (daging dan susu) sedangkan lemak tak jenuh pada biji-bijian, kacang, dan minyak sayuran. Lipid berfungsi sebagai sumber energi, insulator panas di jaringan sub-kutan, cadangan energi (trigliserida), prekursor hormon adrenal dan steroid gonadal serta asam empedu (Jim E., 2013).

Sifat fisik lipid tergantung pada panjang rantai karbon dan derajat ketidak jenuhan asam lemak pembentuknya. Jadi titik lebur asam lemak yang mempunyai jumlah karbon genap bertambah dengan panjang rantai dan berkurang sesuai dengan ketidak jenuhannya. Pengetahuan mengenai biokimia lipid penting dalam memahami beberapa masalah biomedis yang menarik perhatian sekarang ini seperti obesitas, aterosklerosis dan peran berbagai asam lemak tak jenuh ganda pada makanan yang memiliki efek terhadap kesehatan (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Lipid dapat didefinisikan secara luas sebagai molekul kecil hidrofobik atau amfifilik, sifat amfifilik dari beberapa lipid memungkinkan untuk membentuk struktur seperti vesikel, lisosom, atau membran dalam lingkungan berair. Beberapa lipid seperti kolesterol dan trigliserida tidak

larut dalam air, maka lipid ini harus diangkut bersama dengan protein dalam sirkulasinya. Asam lemak bebas *free fatty acid* (FFA) akan diikat albumin, sedangkan kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam bentuk kompleks lipoprotein (Agustinus A., et al, 2019).

Lipoprotein merupakan kompleks makromolekul yang mengangkut lipid hidrofobik (khususnya trigliserida dan kolesterol) dalam cairan tubuh (plasma, cairan interstisial, dan limfa) ke jaringan. Lipoprotein berbentuk sferis dan mempunyai inti trigliserida dan kolesterol ester, dikelilingi lapisan permukaan yang dibentuk oleh fosfolipid amfipatik dan sedikit kolesterol bebas dengan apoprotein yang terdapat pada permukaan lipoprotein (Jim E., 2013).

Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediet density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) pada Tabel 3. (PERKENI, 2019 ; Wadhera et al. 2015.)

Tabel 3 Jenis Lipoprotein

Jenis lipoprotein	Jenis apoprotein	Kandungan		
		Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	Apo-B48	80-95	2-7	3-9
VLDL	Apo-B100	55-80	5-15	10-20
IDL	Apo-B100	20-50	20-40	15-25
LDL	Apo-B100	5-15	40-50	20-25
	Apo-AI dan Apo-AII	5-10	15-25	20-30

(sumber : PERKENI, 2019)

Setiap kelas lipoprotein terdiri dari partikel dengan densitas, ukuran, dan komposisi protein yang berbeda-beda. Densitas lipoprotein ditentukan oleh jumlah lipid per partikel. Kolesterol HDL merupakan lipoprotein yang paling kecil dan padat, sedangkan kilomikron dan VLDL yaitu lipoprotein yang paling besar dan kurang padat. Umumnya trigliserida plasma ditranspor dalam bentuk kilomikron atau VLDL, dan kebanyakan kolesterol plasma diangkut sebagai kolesterol teresterifikasi dalam LDL dan HDL. (Jim E., 2013)

2. Kolesterol

Kolesterol adalah zat alamiah dengan sifat fisik berupa lemak tetapi memiliki rumus steroid. Kolesterol merupakan bahan pembangun esensial bagi tubuh untuk sintesis zat-zat penting bagi tubuh seperti berkontribusi pada susunan struktural membran sel serta memodulasi fluiditasnya. Kolesterol berfungsi sebagai molekul precursor dalam sintesis vitamin D, hormon steroid (misalnya: kortisol, aldosteron, dan androgen adrenal), dan hormon seks (misalnya: testosteron, estrogen, dan progesterone). Kolesterol juga merupakan penyusun garam empedu yang digunakan dalam pencernaan vitamin A, D, E, K, namun, apabila dikonsumsi dalam jumlah berlebih dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kolesterol dalam darah yang disebut hiperkolesterolemia. (Huff T., et al, 2022)

Kolesterol adalah produk metabolisme hewan dan karenanya terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan seperti daging, hati, otak dan kuning telur. Sebagian besar kolesterol tubuh berasal dari sintesis (kira-kira

700 mg/hari) dan sisanya berasal dari makanan. Kebanyakan sel dalam tubuh dapat mensintesis kolesterol, sebagian besar kolesterol disintesis dalam hati (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Kolesterol secara normal diproduksi sendiri oleh tubuh dalam jumlah yang tepat. Tetapi dapat meningkat jumlahnya karena asupan makanan yang berasal dari lemak hewani seperti daging ayam, usus ayam, telur ayam, burung dara, telur puyuh, daging bebek, telur bebek, daging kambing, daging sapi, sosis daging, babat, ampela, paru, hati, bakso sapi, gajih sapi, susu sapi, ikan air tawar, kepiting, udang, kerang, belut, cumi-cumi (Listiyana A. D., dkk, 2013).

Sintesis kolesterol terdiri atas beberapa tahap dan *acetyl CoA* merupakan sumber atom karbon, sintesis kolesterol dimulai dengan pembentukan mevalonat dari *acetyl CoA*. Dua molekul *acetyl CoA* berkondensasi membentuk *acetoacetyl CoA* yang dikatalisasi oleh enzim *thiolase*. Kemudian *acetoacetyl CoA* berkondensasi dengan molekul *acetyl CoA* membentuk β *hydroxyl β methyl glutaryl-CoA* (HMG-CoA) yang kemudian dikonversi menjadi mevalonat yang dikatalisasi oleh enzim HMG-CoA *reductase*. HMG CoA merupakan perantara penting dalam biosintesis kolesterol, dari mevalonat dibentuk isoprenoid dengan cara decarboxilasi (membuang CO₂), kemudian enam unit isoprenoid berkondensasi membentuk skualan dan dari skualan akan dibentuk induk steroid lanosterol dan setelah beberapa langkah termasuk pembuangan 3 gugus *methyl* membentuk kolesterol (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Kolesterol dalam makanan diserap dari usus dan bersama dengan lipid lain termasuk kolesterol yang disintesis dalam usus diinkorporasikan ke dalam kilomikron dan VLDL. Setelah kilomikron melepaskan trigliserida dalam jaringan adiposa, sisa kilomikron akan membawa kolesterol ke hati. Hati juga akan membentuk kolesterol, sebagian kolesterol hati dieksresikan dalam empedu dalam bentuk bebas maupun sebagai asam empedu. Sisa kolesterol akan menjadi satu dengan VLDL. VLDL yang dibentuk di hati mengangkut kolesterol ke dalam plasma. Pada manusia, kadar kolesterol total plasma adalah sekitar 200 mg/dL, meningkat dengan bertambahnya umur dan bervariasi di antara individu. VLDL yang mengandung kolesterol dimetabolisme menjadi IDL dan LDL (Siregar F., & Makmur T., 2020).

3. Trigliserida

Trigliserida merupakan bentuk lemak yang disimpan untuk energi dan merupakan bentuk paling banyak dalam bahan makanan dan jaringan. Sejumlah karbohidrat yang dimakan diubah menjadi trigliserida kemudian disimpan dan digunakan sebagai trigliserida untuk energi. Jadi lebih dari setengah keseluruhan energi yang digunakan oleh sel disuplai asam lemak yang berasal dari trigliserida atau secara tidak langsung dari karbohidrat. Trigliserida yang digunakan untuk energi berasal dari makanan atau lemak yang disimpan dalam jaringan lemak. Tahap pertama dalam penggunaan trigliserida untuk energi adalah hidrolisis dari trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Trigliserida dari makanan dikatabolisme oleh enzim lipoprotein lipase yang terletak dalam endotel kapiler yang memecah

trigliserida yang ada dalam darah menjadi asam lemak dan gliserol yang akan disusun kembali menjadi lemak baru dalam sel lemak (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Faktor yang mempengaruhi kadar trigliserida adalah asupan makanan. Setiap makanan berlemak yang kita makan mengandung banyak trigliserida. Trigliserida disintesis dari karbohidrat, protein, dan lemak. Kadar trigliserida juga dipengaruhi oleh asupan serat, intake serat yang tinggi akan mencegah karbohidrat membentuk trigliserida (Putri S. R. dkk, 2017).

Trigliserida yang disimpan dalam jaringan lemak dikatabolisme oleh hormon sensitif lipase yang terdapat dalam jaringan lemak dan mengkatalisis cadangan trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian asam lemak dan gliserol ditranspor ke jaringan aktif, keduanya dioksidasi dan menghasilkan energi. Gliserol sewaktu memasuki jaringan aktif segera diubah menjadi gliserol 3 fosfat yang memasuki jalur glikolitik untuk pemecahan glukosa untuk menghasilkan energi, sedangkan asam lemak sebelumnya melalui proses beta oksidasi menghasilkan *acetyl coA* yang masuk ke siklus krebs dan menghasilkan energi (Siregar F., & Makmur T., 2020).

4. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low density lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein yang menjadi mediator dari kolesterol masuk ke dalam jaringan. *Low density lipoprotein* berfungsi membawa kolesterol hati ke jaringan perifer, dibentuk pada hati dari sisa-sisa VLDL (Martin et al, 2009). *Low density lipoprotein* diserap oleh

hati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke simpanan kolesterol di hati. Partikel LDL adalah transporter utama kolesterol dalam darah dan dianggap sebagai lipoprotein yang paling aterogenik (Holtzman et al, 2012).

Sebagian kolesterol hati dieksresikan dalam empedu dalam bentuk bebas maupun sebagai asam empedu. Sisa kolesterol akan menjadi satu dengan *very low density lipoprotein*. *Very low density lipoprotein* yang dibentuk di hati mengangkut kolesterol ke dalam plasma. Pada manusia kolesterol total plasma adalah sekitar 200 mg/dL, meningkat seiring bertambahnya umur dan bervariasi di antara setiap individu. *Very low density lipoprotein* yang mengandung kolesterol dimetabolisme menjadi IDL dan LDL. *Low density lipoprotein* (LDL) kemudian masuk ke dalam sel jaringan ekstra hepatic dengan cara endositosis. Molekul *low density lipoprotein* berikatan dengan reseptor pada membran sel dan interaksi ini memicu endositosis LDL. Vesikel yang mengandung LDL bergabung dengan lisosom dan enzim lisosom menghidrolisis ester-ester kolesterol yang terdapat pada inti LDL. Kolesterol bebas yang terbentuk masuk ke sitoplasma dan menghambat sintesis kolesterol, menghambat pembentukan reseptor LDL, sebagian diubah menjadi ester kolesterol dalam badan golgi dan berdifusi dalam membran sel (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Sel hati dan sel perifer akan dapat menangkap LDL melalui reseptor Apolipoprotein B yang ada di permukaan sel. Setelah LDL ditangkap oleh

reseptor, LDL akan diinternalisasikan melalui endositosis dan diangkut ke dalam lisosom dan akan dipecah menjadi kolesterol, asam amino dan komponen lain. Akumulasi LDL dalam plasma dalam waktu yang lebih lama, akan menyebabkan LDL dapat ditangkap oleh makrofag melalui oksidasi LDL atau modifikasi secara kimia lain. Penangkapan oleh makrofag menyebabkan terjadinya aterosklerosis (Wadhera et al, 2015).

5. High Density Lipoprotein (HDL)

High density lipoprotein (HDL) adalah kompleks lipid dan protein yang didominasi protein yang berfungsi mengikat kolesterol dan trigliserida dalam sistem sirkulasi darah. *High density lipoprotein* dapat membersihkan plak yang berada di arteri dan membawanya ke hati untuk dikeluarkan dan dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu. Kolesterol yang berikatan dengan HDL sebagai pembawa memiliki efek positif bagi tubuh, sehingga disebut kolesterol baik. Protein utama yang membentuk HDL adalah Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) (Jomard A. and Osto E., 2020).

High density lipoprotein merupakan molekul lipid terkecil, dan memiliki kepadatan molekul yang tinggi karena sebagian besar berupa protein. Hati mensintesis lipoprotein sebagai kompleks dari apolipoprotein dan fosfolipid, yang membentuk partikel kolesterol bebas, kompleks ini mampu mengambil kolesterol yang dibawa secara internal dari sel melalui interaksi dengan *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) (Jim E., 2013).

Metabolisme kolesterol HDL dimulai dari HDL yang dilepaskan sebagai partikel kecil kolesterol yang mengandung Apolipoprotein A, C, dan E yang disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, memiliki bentuk gepeng dan mengandung Apolipoprotein A-1. *High density lipoprotein* nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di dalam makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Kolesterol bebas pada makrofag harus dibawa menuju permukaan membran sel makrofag agar dapat diambil HDL nascent yang dibantu oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Jomard A. and Osto E., 2020).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin-cholesterol acyl transferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah menuju hati dan ditangkap oleh reseptor *scavenger receptor class BI* (SR-B1). Jalur kedua dari VLDL dan LDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Fungsi HDL sebagai penyedia kolesterol dari makrofag memiliki dua jalur yaitu langsung menuju hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan LDL untuk membawa kolesterol kembali dalam hati (Jomard A. and Osto E., 2020 ; Jim E., 2013). Nilai profil lipid pada Tabel 4. dapat diklasifikasikan menurut klasifikasi NCEP (*National Cholesterol Education Program*).

Tabel 4. Nilai Normal Lipid Berdasarkan *NCEP*, 2001

Profil Lipid	Nilai (mg/dL)
Kolesterol total	< 200 mg/dL
LDL	<130
Trigliserida	<150
HDL	>45

Penggunaan obat penurun kolesterol seperti statin, fibrat, dan simvastatin mampu memberikan hasil rendah palsu pada pemeriksaan lipid. Statin merupakan obat penurun kolesterol darah yang menjadi lini pertama dalam terapi dislipidemia dan pencegahan primer serta sekunder penyakit kardiovaskular aterosklerosis. Fibrat adalah golongan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida dan LDL pada pasien yang kadar trigliserida dan LDL mengalami peningkatan. Golongan ini menghasilkan penurunan pada LDL (sekitar 10%), peningkatan HDL (sekitar 10%) serta menyebabkan penurunan bermakna pada trigliserida plasma (sekitar 30%). Fibrat bekerja sebagai ligan untuk reseptor transkripsi nukleus, reseptor alfa peroksisom yang diaktivasi *proliferator peroxisome proliferator activated receptor alpha* (Asih R.S., dkk, 2020). Simvastatin adalah obat yang paling umum dilaporkan terkait kejadian myalgia dengan dosis yang paling sering dikonsumsi 40 mg/ hari, selanjutnya atorvastatin dalam dosis 10 mg/hari (Mahwal I., Untari E., 2022).

D. RASIO LIPID

Profil lipid meliputi pengukuran kolesterol, HDL (*high density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*), dan trigliserida. Profil lipid dapat digunakan untuk mendiagnosa dislipidemia yaitu suatu kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar trigliserida dan kolesterol yang dapat disebabkan oleh diabetes terutama diabetes yang tidak terkontrol (Millan, et. Al., 2009).

Rasio Lipid adalah sebuah perbandingan antara dua jenis lipid yaitu kadar kolesterol LDL terhadap HDL (LDL/HDL), kadar trigliserida terhadap HDL (TG/HDL), dan kadar kolesterol total terhadap HDL (kolesterol total/HDL). Rasio lipid juga dapat digunakan sebagai prediktor penyakit kardiovaskuler. Rasio kolesterol total/HDL dapat dipertimbangkan sebagai penilaian risiko tambahan, terutama pada pasien berisiko tinggi penyakit kardiovaskular seperti pada pasien dengan penyakit diabetes (Millan, et. Al., 2009).

Rasio kolesterol total/HDL dan LDL/ HDL adalah indikator resiko vaskular, yang nilai prediktifnya lebih besar dari parameter tunggal kolesterol total, HDL, dan atau LDL saja. Menurut *national cholesterol education program* (NCEP) rasio kolesterol total/HDL yang ideal adalah <4,5 untuk laki-laki dan <4 untuk perempuan sedangkan rasio LDL/HDL yang ideal adalah <3,0 untuk laki-laki dan <2,5 untuk perempuan. Kundi et al. menggunakan nilai cut off TG/HDL 3,8 pada pasien yang memiliki gangguan miokard.

Keparahan dislipidemia meningkat pada pasien dengan nilai HbA1c yang lebih tinggi. Karena peningkatan HbA1c dan dislipidemia merupakan faktor risiko independen kardiovaskuler, pasien diabetes dengan peningkatan HbA1c dan dislipidemia dapat dianggap sebagai kelompok risiko tinggi untuk penyakit kardiovaskuler. Diperkirakan bahwa penurunan kadar HbA1c sebesar 0,2% dapat menurunkan mortalitas sebesar 10% (Parveen, K.et al.,2016). Penelitian oleh Parveen et. al., menemukan korelasi positif antara HbA1c dan trigliserida tinggi menyarankan bahwa HbA1c dapat digunakan sebagai penanda kuat untuk dislipidemia dan mengurangi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (Gantala, S.R et al.,2018).

E. APOLIPOPROTEIN

Apolipoprotein atau apoprotein merupakan gugus protein pada lipoprotein. Fungsi apolipoprotein adalah mentransport lipid ke dalam darah, karena lipid tidak dapat larut dalam air, lipid ini akan diikat oleh suatu protein yang kemudian membentuk suatu kompleks yang disebut lipoprotein yang dapat bercampur dengan air. Apolipoprotein dapat mengaktifkan enzim penting dalam metabolisme lipoprotein dan berfungsi sebagai ligan untuk reseptor permukaan sel (Jim E., 2013).

1. Apolipoprotein A

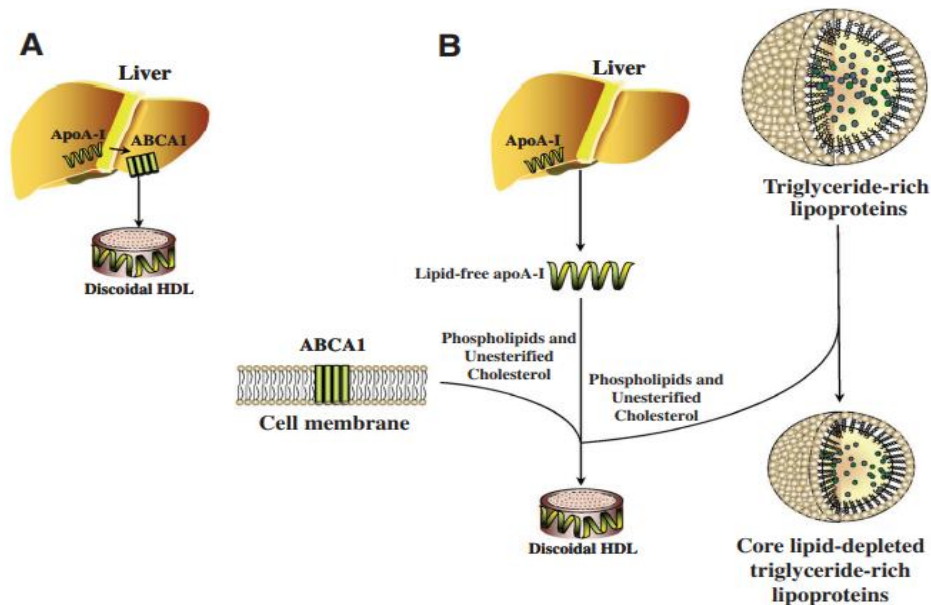
Apolipoprotein A ialah apoprotein utama dari HDL, dan juga terdapat di kilomikron. Jenis ini merupakan apoprotein terbanyak dalam serum, dan kofaktor untuk *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Apolipoprotein

ini terbagi menjadi 4 yaitu apolipoprotein A-I (Apo A-I), apolipoprotein A-II (Apo A-II), apolipoprotein A-IV (Apo A-IV), dan apolipoprotein E (Apo E). Apo A-I pada hati awalnya dihasilkan sebagai preproprotein yang dibelah secara intraseluler oleh sinyal peptidase. Propeptida yang dihasilkan disekresikan sebelum pembelahan oleh protein morfogenik dalam proses yang difasilitasi oleh penambah *procollagen C-proteinase* (Rey&Barter, 2014).

Apolipoprotein A-1 adalah mediator utama transportasi kolesterol plasma dan homeostasis kolesterol seluler. Pada transportasi balik kolesterol oleh HDL, Apo A-1 berinteraksi pada reseptor dan transporter seperti *ATP binding cassette transporter A1* (ABCA1), *ATP-binding cassette G1* (ABCG1) dan *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Mekanisme pengambilan kolesterol sel ini bermacam-macam melalui HDL diskoid tergantung pada proses rekonstitusi, menunjukkan bahwa struktur Apo A-1 penting untuk peran HDL dalam transportasi kolesterol balik. Apo A-1 berfungsi antara lain untuk menghilangkan kolesterol pada sel, berinteraksi dengan lipid, meningkatkan aktivitas LCAT, membuat HDL responsif terhadap reseptor dan protein spesifik, serta menghasilkan transportasi kolesterol balik yang efisien. (Jim E., 2013; Rey&Barter, 2014)

Pada Gambar 3. Menunjukkan Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) mengandung (HDL) dan disintesis di hati. Apolipoprotein A-1 dalam hepatosit berinteraksi dengan pengikatan *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) memperoleh fosfolipid dan tidak teresterifikasi kolesterol, menghasilkan HDL diskoid yang disekresikan ke ruang ekstraseluler.

Kemudian Apo A-1 disekresikan dari hati ke ruang ekstraseluler dan akan menerima fosfolipid dan tidak teresterifikasi kolesterol dari membran sel (Rey&Barter, 2014; Jomard A. and Osto E., 2020).

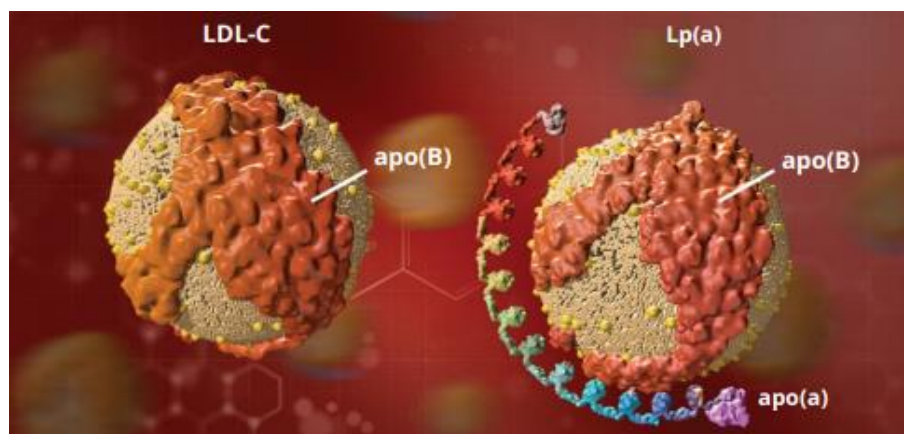


Gambar 3. Biogenesis Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) Mengandung Discoid High Density Lipoprotein (sumber : Rey&Barter, 2014)

Apolipoprotein A-1 sebagai molekul penting dalam membantu mentransport kolesterol dalam dinding pembuluh darah arteri, sehingga membantu mencegah lebih jauh pengembangan aterosklerosis dengan menghambat terjadinya penumpukan lemak dan memperlambat konversinya menjadi sel busa. Mekanisme pengambilan kolesterol sel ini bermacam-macam melalui HDL diskoid tergantung pada proses rekonstitusi, menunjukkan bahwa struktur Apo A-I penting untuk peran HDL dalam transportasi kolesterol balik (Sanlloriente A. et al, 2021).

2. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B (Apo B) adalah protein permukaan besar yang ada pada lipoprotein aterogenik (Gambar 4). Apolipoprotein B terdiri dari Apo B48 dan Apo B100. Apolipoprotein B48 terdapat pada kilomikron dan disintesis di usus halus dan berperan dalam penyerapan lipid di dalam usus, sedangkan apolipoprotein B100 disintesis di hati dan terdapat pada IDL dan LDL. Apolipoprotein B100 yang sering disebut dengan Apo B merupakan apolipoprotein terbesar dalam fraksi LDL serta bertanggung jawab untuk transport lipid dari hati ke jaringan perifer (German C. & Shapiro M., 2020). Apolipoprotein B berfungsi untuk menstabilkan dan transport kolesterol, trigliserida, VLDL, IDL, LDL, dan *small dense* LDL di plasma. Apolipoprotein B penting untuk ikatan partikel LDL terhadap reseptor LDL dan kemudian menyerap kolesterol. Kelebihan partikel yang mengandung apo B merupakan pencetus utama proses aterogenik. (Wadhwa et al, 2015).



Gambar 4. Apo B Sebagai Fraksi Utama LDL
(sumber : German C. & Shapiro M., 2020)

Apolipoprotein B merupakan prediktor terhadap terjadinya penyakit kardiovaskuler. Apolipoprotein B berkorelasi kuat dengan sensitivitas insulin dan molekul LDL (bukan dengan kadar LDL). Kelebihan produksi Apo B mengindikasikan adanya peningkatan partikel *small dense* LDL, yang mudah masuk dan tertahan dalam tunika intima serta mudah teroksidasi menjadi *oxidized* LDL (ox-LDL) sehingga menimbulkan respon inflamasi dan pertumbuhan plak (Borena J. and Williams K., 2016). Apo B dapat dianggap sebagai faktor peningkatan risiko kardiovaskuler apabila kadarnya melebihi 2,5 mol/L (>130 mg/dL) (German C. & Shapiro M., 2020)

3. Metabolisme Lipoprotein

a) Sistem transpor eksogen.

Penyerapan kolesterol ester dan trigliserida hasil dari perubahan kolesterol dan lemak bebas yang masuk melalui asupan makanan yang diserap oleh usus halus. Kedua zat ini bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein dalam bentuk kilomikron (mempunyai Apo B-48) dan disekresi ke dalam sistem limfatik, selanjutnya memasuki sirkulasi sistemik (Sanllorente A. et al, 2021),

Lipid dalam usus yang berasal dari makanan disebut lipid eksogen. Dalam lambung, lipid mengalami emulsifikasi oleh empedu menjadi partikel lebih kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja. Trigliserida dihidrolisis di dalam usus oleh enzim lipase menjadi asam lemak bebas dan monogliserida. Bersama empedu, asam lemak bebas dan monogliserol dalam bentuk *miselus* masuk ke *brush border enterosit* untuk diabsorpsi.

Empedu dilepas kembali untuk didaur ulang dalam proses pengangkutan (Jim E., 2013).

Dalam enterosit, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester, keduanya bersama dengan fosfolipid dan apoprotein B-48 akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron *nascent* (Siregar F., & Makmur T., 2020).

Kilomikron diakumulasi di apparatus golgi dan disekresi ke sisi *lateral enterosit*, masuk ke saluran limfa dan akhirnya melalui *duktus torasikus* akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL, diaktifkan oleh apo C-II) yang berasal dari endotel kapiler di jaringan adiposa, jantung, serta otot rangka, dan melepaskan *free fatty acid* (FFA). Asam lemak bebas yang dilepaskan akan diambil oleh miosit dan adiposit, lalu dioksidasi untuk menghasilkan energi atau di esterifikasi dan disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Bila asam lemak bebas terdapat dalam jumlah besar, sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserida. Kilomikron yang kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati melalui ligan Apo E (Jim E., 2013).

b) Sistem transpor endogen

Deposit lipid dalam hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester. *Packaging* trigliserida hati dengan komponen lain VLDL

nascent dimediasi oleh enzim *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP). Triglicerida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, selanjutnya masuk ke aparatus golgi dan menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan Apo B-100 (Siregar F., & Makmur T., 2020 ; Jim E., 2013).

Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol-LDL, dimediasi oleh Apo B-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A), dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*). Semakin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL (Jim E., 2013).

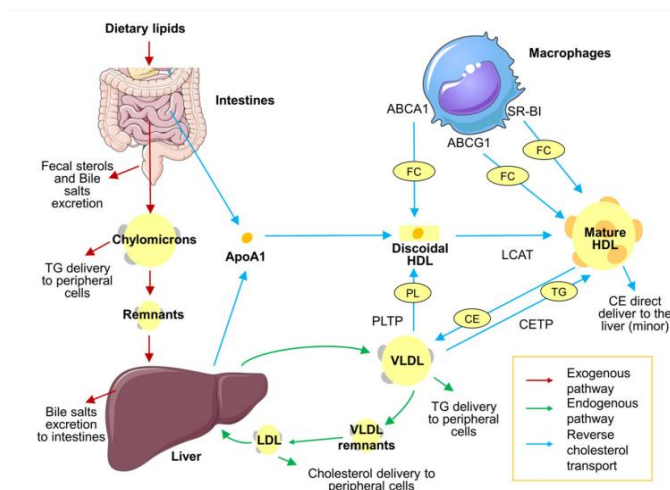
c) Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Jalur *reverse cholesterol transport* berperan dalam proses yang membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hepar. HDL merupakan lipoprotein yang berperan pada jalur ini. HDL akan dilepaskan sebagai

partikel kecil berbentuk gepeng, dan mengandung apolipoprotein A-1. HDL akan mengambil kolesterol dari makrofag, untuk itu kolesterol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran makrofag oleh *transporter adenosine triphosphate-binding cassette A-1 (ABCA-1)*. Pada Gambar 5. menunjukkan proses metabolisme lipoprotein melalui 3 jalur (Jim E., 2013).

HDL akan mengantar kolesterol ke hati melalui tiga mekanisme, yaitu:

- 1) Sebagian besar kolesterol ester HDL ditransfer dari HDL ke VLDL, IDL, LDL oleh *cholesterol ester transfer protein (CETP)*, dan VLDL, IDL, dan LDL remnan diambil oleh hati. Secara tidak langsung, HDL mengantar kolesterol ester menuju ke hati.
- 2) HDL dapat terikat ke reseptor SR-BI, yang memfasilitasi pemindahan langsung kolesterol dari HDL oleh hati.
- 3) Reseptor hepatosit dapat berinteraksi dengan HDL untuk memindahkan HDL dari plasma. (Sanlloriente A. et al, 2021)



Gambar 5. Metabolisme Lipoprotein Melalui 3 Jalur : Eksogen, Endogen, dan Reverse Cholestrol Transport (sumber : Sanlloriente A. et al, 2021)

F. RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-1

Apolipoprotein B adalah komponen utama *low density lipoprotein* (LDL) sedangkan Apolipoprotein A-1 merupakan apolipoprotein utama dari *high density lipoprotein* (HDL). Oleh karena itu, rasio Apo B/Apo-A1 mencerminkan keseimbangan kolesterol antara partikel lipoprotein aterogenik dan anti aterogenik (Jung H., 2021).

Adanya banyak jenis apoprotein lain yang dimiliki fraksi-fraksi lipid lain seperti LDL, VLDL, IDL dan kilomikron seperti apoprotein B, C, D serta E dan masih banyak subklas dari masing-masing apoprotein tersebut. Perbandingan tersebut dapat dilihat bahwa jumlah Apo A-1 dibanding apoprotein lain hanya sekitar 18-20%, dan Apo A-1 sebagian besar terdapat pada HDL. Nilai Rasio Apo B/Apo A-1 menunjukkan gambaran pengangkutan kolesterol. Nilai Rasio Apo B/Apo A-1 lebih baik dan lebih spesifik mencerminkan keseimbangan pengangkutan kolesterol (Afandi, 2019).

Rasio Apo B/Apo A-1 merupakan pengukuran dari nilai Apo B/ nilai Apo A-1, yang menjadi penanda risiko kardiovaskular yang akurat. Pasien dengan rasio yang lebih tinggi berarti Apo B (LDL) meningkat dan atau Apo A-1 (HDL) rendah dan dengan demikian meningkatkan risiko terjadinya kardiovaskuler. Dengan menggabungkan kedua penanda tersebut dalam rasio Apo B/ Apo A-1 dapat memudahkan dalam mendeteksi risiko aterogenik. Nilai

cut off rasio Apo B/Apo A-1 untuk menentukan risiko kardiovaskular adalah $>0,90$ (Kaneva et al., 2015).

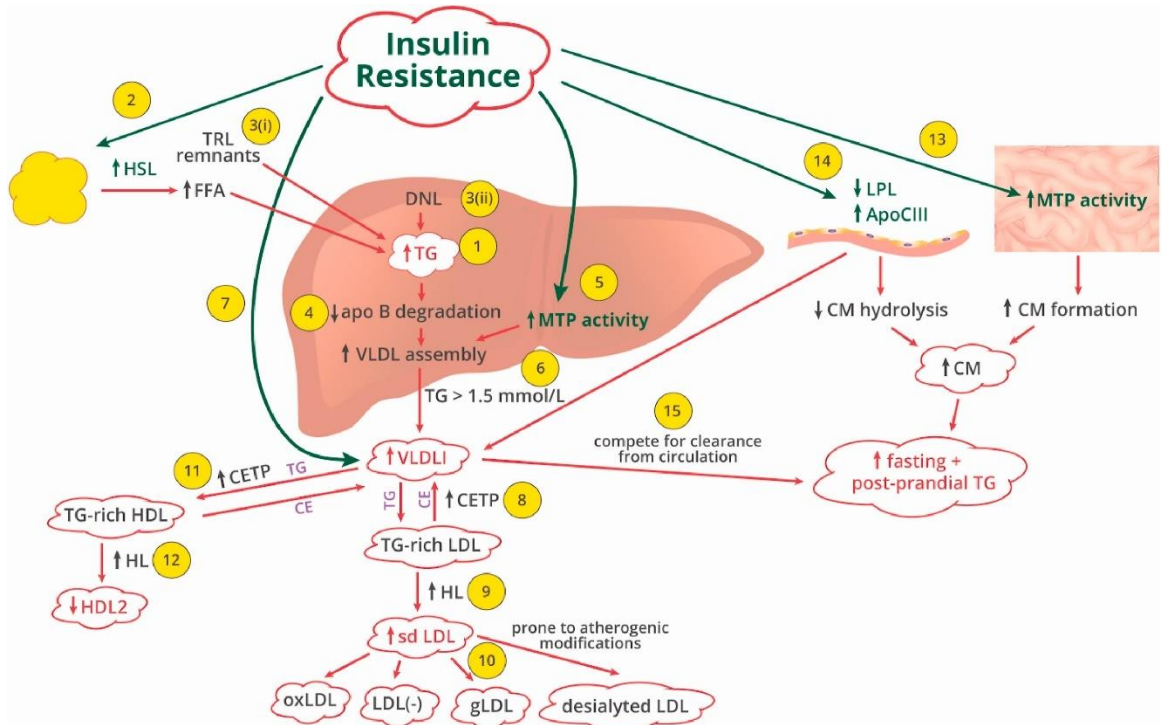
Tingginya nilai Apo B dan tingginya rasio Apo B/Apo A-1 sering ditemukan pada gangguan kardiovaskuler. Konsep ini memiliki keuntungan lebih lanjut dengan ditemukannya hubungan yang erat antara rasio Apo B/Apo A-1 dan aterosklerosis seperti kerusakan jantung, aneurisma aorta serta manifestasi dari penyakit stroke dan kerusakan ginjal (Waldius, 2006; Mashabi 2019).

G. DISLIPIDEMIA PADA DIABETES

Pada pasien DM tipe 2, terjadinya resistensi insulin maupun adanya defisiensi insulin akan menyebabkan terjadinya peningkatan faktor risiko lain seperti gangguan metabolisme lipid, hipertensi inflamasi, stress oksidatif dan gangguan koagulasi (S.C. Thambiah & L.C. Lai, 2021).

Diabetes melitus memiliki beberapa efek pada metabolisme lemak terutama pada DM tipe 2. Resistensi insulin menyebabkan hormon sensitif lipase di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan *free fatty acid* (FFA) yang berlebihan. *Free fatty acid* (FFA) akan masuk ke dalam aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk trigliserida. Kemudian akan diangkut ke sirkulasi melalui lipoprotein yaitu LDL

dan HDL. Enzim lipoprotein lipase (LPL) menghidrolisis trigliserida dan melepaskan asam-asam lemak bebas seperti pada Gambar 6. Beberapa komponen kilomikron lainnya disatukan ulang menjadi lipoprotein lainnya (S.C. Thambiah & L.C. Lai, 2021).



Gambar 6. Patogenesis Dislipidemia Pada Diabetes Mellitus (sumber : S.C. Thambiah & L.C. Lai, 2021)

Bila terjadi resistensi insulin, tingginya kadar insulin (atau glukosa) mengakibatkan hati resisten terhadap efek hambatan insulin dalam sekresi VLDL. Peningkatan resistensi insulin merupakan prekursor dua kejadian penting:

1. Kejadian pertama memicu adipose visceral lebih sensitif terhadap dampak hormon lipolitik seperti glukokortikoid dan katekolamin. Aktivitas hormon ini mengakibatkan peningkatan pelepasan asam-

asam lemak bebas ke darah dan berperan sebagai penyedia substrat hati untuk membentuk trigliserida, termasuk yang kaya lemak dalam bentuk VLDL.

2. Kejadian kedua adalah peningkatan resistensi insulin memicu peningkatan produksi apo B, protein utama LDL, dan konsekuensinya meningkatkan sintesis dan sekresi trigliserida yang mengandung partikel kolesterol VLDL (Decroli E., 2019).

Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, biasanya terjadi peningkatan stress oksidatif, terutama akibat hiperglikemia. Stress oksidatif dianggap sebagai salah satu penyebab terjadinya disfungsi *endotel-angiopati diabetik*, dan pusat dari semua angiopati diabetik adalah hiperglikemia yang menginduksi stress oksidatif melalui 3 jalur, yaitu; peningkatan jalur poliol, peningkatan auto oksidasi glukosa, dan peningkatan protein glikosila. Pada keadaan diabetes, stress oksidatif menghambat pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta menurunkan sekresi insulin oleh sel- β pankreas. Stress oksidatif secara langsung mempengaruhi dinding vaskular sehingga berperan penting pada patofisiologi terjadinya diabetes tipe 2 dan aterosklerosis (Decroli E., 2019).

Dari beberapa penelitian, diketahui bahwa akumulasi lemak pada obesitas dapat menginduksi keadaan stress oksidatif yang disertai dengan peningkatan ekspresi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase* (NADPH) oksidase, dan penurunan

ekspresi enzim. Pada sel adiposa, peningkatan kadar asam lemak meningkatkan stres oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidasi sehingga menyebabkan disregulasi sitokin proinflamasi IL-6 dan MCP-1. Akumulasi peningkatan stres oksidatif pada sel adiposa dapat menyebabkan disregulasi adipokin dan keadaan sindrom metabolik (Decroli E., 2019).

H. HUBUNGAN HbA1c DENGAN RASIO LIPID DAN RASIO APO B/APO A-1

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi tetapi dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal. Kontrol glikemik dapat dinilai dengan pengukuran hemoglobin terglukosilasi atau hemoglobin A1c (HbA1c). Hubungan HbA1c dengan profil lipid secara teori yaitu terjadi penurunan fungsi insulin yang menyebabkan peningkatan hormon sensitif lipase yang mengakibatkan terjadinya lipolisis dan akhirnya menyebabkan pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah, sehingga menyebabkan peningkatan kolesterol dan trigliserida. Beberapa penelitian telah melaporkan hubungan HbA1c dengan rasio lipid dan rasio apolipoprotein B/ apolipoprotein A-1 pada pasien diabetes melitus tipe 2 pada Tabel 5 dan Tabel 6.

Tabel 5. Hubungan DM Tipe 2 Dengan Rasio Lipid

Penulis (tahun)	Desain penelitian	Hasil penelitian
Yan, Z., Liu, Y., & Huang, H. (2012)	Sampel dikumpulkan dari 128 pasien diabetes tipe 2 (usia 19-90 tahun; laki-laki 72, perempuan 56). Pasien dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok A (HbA1c <7%, n=31), kelompok B (7%-10%, n=48), dan kelompok C (HbA1c >10%, n=49). Hubungan HbA1c dan berbagai parameter lipid darah dievaluasi dengan <i>one way analysis of variance</i> (ANOVA). $P < 0,05$ dianggap signifikan statistik.	Hasil penelitian menunjukkan Dengan peningkatan kadar HbA1c, rasio TC/HDL dan LDL/HDL mengalami peningkatan dan ada korelasi yang signifikan antara rasio HbA1c dengan TC/HDL ($P=0,039$). Rasio LDL/HDL juga meningkat dan memiliki korelasi signifikan dengan HbA1c ($P=0,003$). Namun, kadar HbA1c dan rasio TG/HDL tidak menunjukkan signifikan korelasi dengan HbA1c ($P=0,301$)

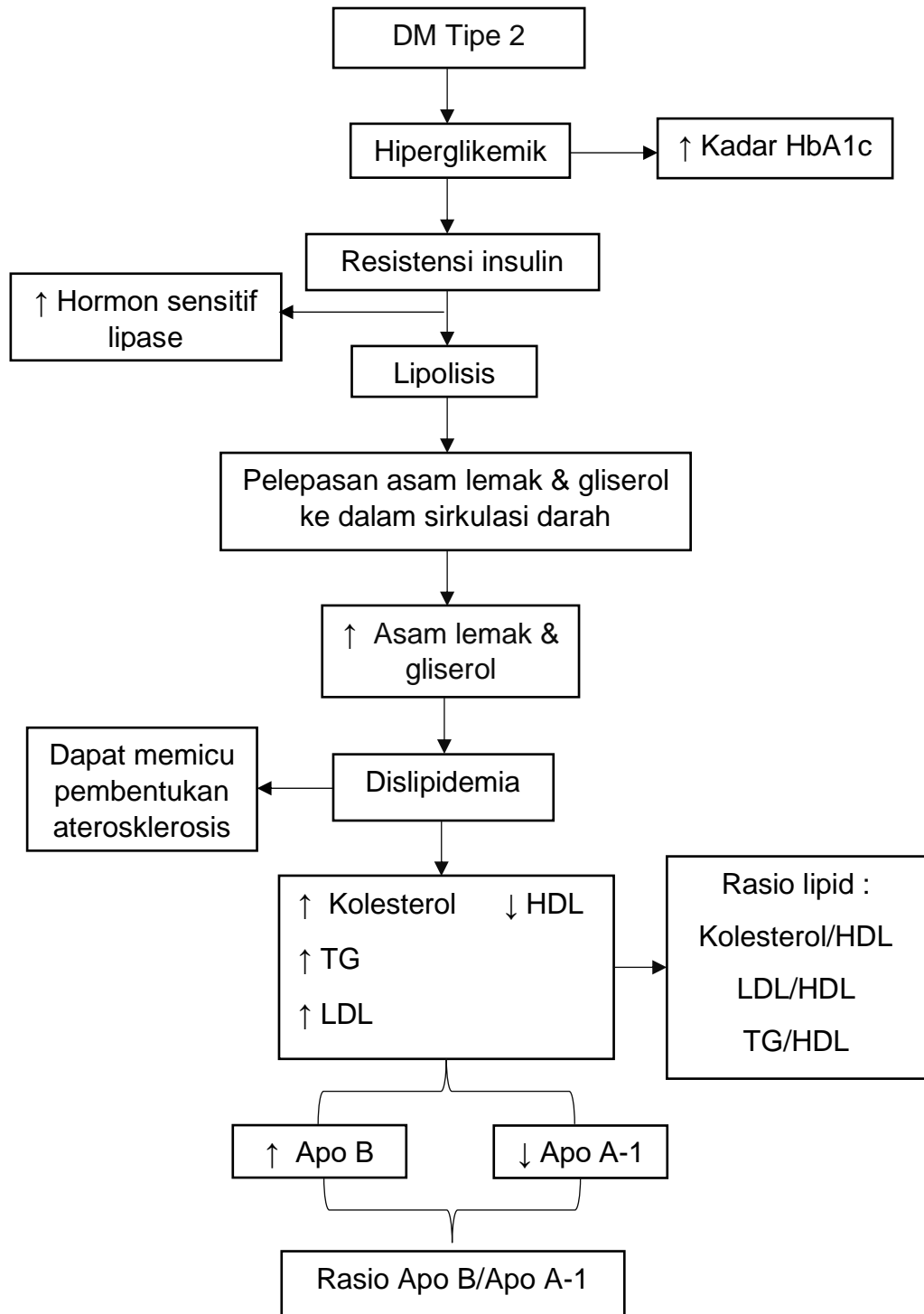
Artha, I.M., Bhargah A., Dharmawan N.K., Pande U.W., Triyana K.A., Mahariski P.A., Yuwono J., Bhargah V., Prabawa I.P., Putra I.B., Manuaba, Rina I.K. (2019)	Penelitian ini melibatkan 140 orang penderita DM tipe 2. Pengelompokan subjek penelitian berdasarkan kadar HbA1c, kelompok pertama adalah HbA1c ≤ 7 (kontrol glikemik baik), dan kelompok kedua adalah HbA1c > 7 (kontrol glikemik buruk). Uji korelasi parsial digunakan untuk mengevaluasi korelasi antara rasio lipid terhadap kadar HbA1c, antara pasien dengan kontrol glikemik yang baik dan buruk. Semua tes dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$.	Rasio lipid (LDL-C/HDL-C & TC/HDL-C) menunjukkan penanda potensial yang dapat digunakan dalam memprediksi kontrol glikemik pada pasien dengan DM tipe 2. Rasio TC/HDL, LDL/HDL dan TG/HDL memiliki korelasi signifikan dengan HbA1c ($P=0,001$).
Pushparaj J.L., & Kirubakaran S.S. (2014)	Penelitian ini melibatkan 103 pasien DM tipe 2. subjek di antaranya 51 laki-laki dan 52 perempuan. Selanjutnya subjek dikelompokkan dalam dua kategori sesuai	Pada penelitian ini ditemukan hasil HbA1C juga berkorelasi positif dengan rasio TC/HDL ($r = 0,443$, $p=0,001$), TG/HDL ($r =$

dengan kadar HbA1C $0,632$, $p=0,001$), yaitu HbA1C $\geq 7\%$ LDL/HDL ($r = 0,375$, $p=0,001$). dan HbA1C $<7\%$ (kontrol glikemik baik). Nilai signifikan secara statistik pada nilai $P<0,05$

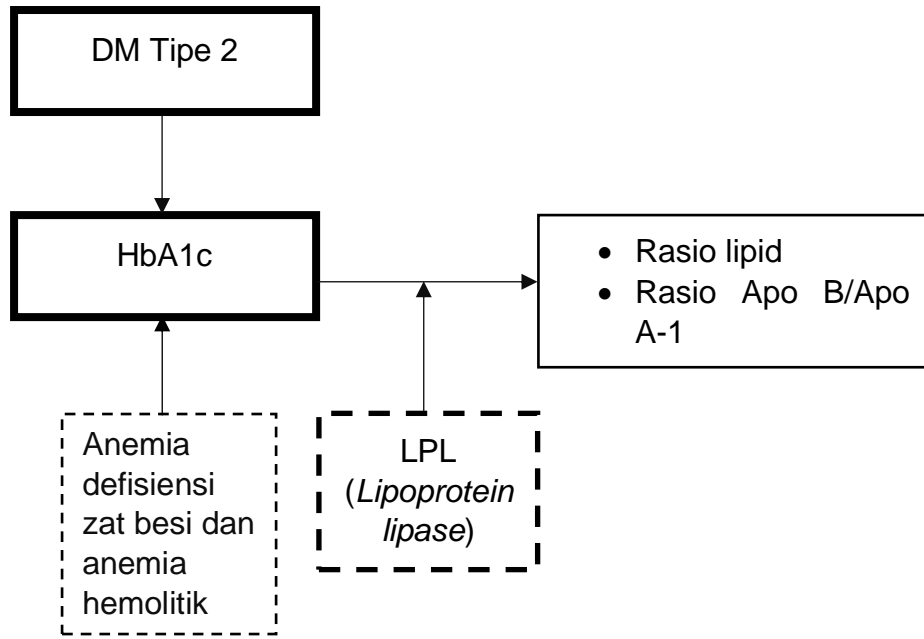
Tabel 6. Hubungan DM Tipe 2 Dengan Rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1

Penulis (tahun)	Desain penelitian	Hasil penelitian
Zheng S., Han T., H., Zhou H., Ren X. (2017)	Sebanyak 729 subjek (264 pria dan 465 wanita) dilibatkan dalam penelitian ini. Analisis korelasi parsial <i>Pearson</i> dilakukan untuk mengidentifikasi korelasi antara rasio Apo B/Apo A pada pasien diabetes.	Rasio Apo B/Apo A menunjukkan hubungan positif dengan risiko diabetes
Dong H., W., Bai Y., Yuan X., Zhang Y. (2022)	Menggunakan analisis cross-sectional sebanyak 1448 subjek (584 pria dan 864 wanita)	Pada penelitian ini Apo A1 serum berbanding terbalik dengan HbA1c, sementara rasio Apo B dan Apo B/ Apo A1 berhubungan positif dengan HbA1c dengan nilai $p=0,001$.

I. KERANGKA TEORI




J. KERANGKA KONSEP




Keterangan :

 Variabel terikat

 Variabel bebas

 Variabel perancu

 Variabel antara