

KARYA AKHIR

**KORELASI ANTARA PROFIL LIPID DAN RASIO LIPOPROTEIN
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN ULKUS KAKI DIABETIK
DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*CORRELATION OF LIPID PROFILE AND LIPOPROTEIN RATIO
WITH SEVERITY OF DIABETIC FOOT ULCER AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR*

ALBERT

C045181004



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**KORELASI ANTARA PROFIL LIPID DAN RASIO LIPOPROTEIN
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN ULKUS KAKI DIABETIK
DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***CORRELATION OF LIPID PROFILE AND LIPOPROTEIN RATIO
WITH SEVERITY OF DIABETIC FOOT ULCER AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

ALBERT

C045181004

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**KORELASI ANTARA PROFIL LIPID DAN RASIO LIPOPROTEIN
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN ULKUS KAKI DIABETIK
DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

dr. Albert
C045181004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Mei 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



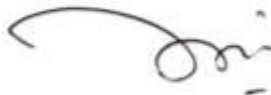
dr. Mulawardi Sp.B(K)V
NIP. 19760901 200604 1 020

Pembimbing Pendamping



dr. Firdaus Hamid, Ph.D, M.Kes, Sp.MK
NIP. 197712312002121002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : ALBERT

Nomor Induk Mahasiswa : C045181004

Program Studi : Ilmu Bedah

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

Makassar, 26 Juni 2023

yang menyatakan,

A 1000 Rupiah Indonesian postage stamp with a Garuda emblem and a handwritten signature over it. The stamp features the Garuda emblem in the center, the number '1000' on the left, and the text 'REPUBLIK INDONESIA' at the top. Below the emblem, it says 'METERAI TEMPEL' and 'Rf AKX029078158'.

ALBERT

KATA PENGANTAR

Syukur saya ucapkan karena pada akhirnya skripsi dengan judul “Korelasi antara Profil Lipid dan Rasio Lipoprotein dengan Derajat Keparahan Ulkus Kaki Diabetik di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar” dapat diselesaikan. Penyusunan karya akhir ini merupakan salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr.Mulawardi, Sp.B (K)V, dr. Tom Adriani Christy, Sp.B, (K)V, dr Jayarasti Sp.BTKV, dr.Firdaus Hamid, Ph.D sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med, Ph.D,Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi;. Juga kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk sebagai Ketua Departemen Bagian Ilmu Bedah dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan dan semangat sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman-teman residen yang membantu mengumpulkan data dalam penelitian ini,

yakni dr James Otniel, dr Matsrial, dr Robby Rinaldi, dr Clara, dr Rama, dr Raif, dr Sudarman, dr Abdul Halim, dr Fariz, dr Imran Taufik, dr Rusdan Jalil, dr Diah.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada istri saya, apt. Rindy Pratama Setiawan, S.Farm yang membantu dalam penyajian data SPSS, dan Kharisma Prima yang telah mengajari saya menggunakan program SPSS dan menjadi tempat saya berkonsultasi mengenai statistik penelitian.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada ibunda tercinta, Elizabeth E. Lestari dan ayah saya Liang Hok Yoeng yang selalu setia memberikan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Makassar, 26 Juni 2023

ALBERT

ABSTRAK

ALBERT. Korelasi antara *Profil Lipid dan Rasio Lipoprotein dengan Derajat Keparahan Kaki Diabetik di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar* (dibimbing oleh Mulawardi dan Firdaus Hamid)

Kaki diabetik merupakan penyebab utama amputasi pada pasien nontrauma. Penelitian ini bertujuan menentukan korelasi antara tingkat rasio lipid dengan derajat keparahan dan hasil pengobatan pada pasien kaki diabetik dan juga hubungan faktor resiko kaki diabetik dengan derajat keparahan kaki diabetik. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang untuk menentukan korelasi antara rasio kolesterol TG/HDL, LDL/HDL, dan TC/HDL dengan beratnya ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Wagner, Texas, dan PEDIS. Analisis yang dipergunakan adalah uji korelasi Spearman yang dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 42 pasien kaki diabetik berusia 39 hingga 79 tahun. Dari 42 pasien, 39 memiliki dislipidemia diabetik. Terdapat korelasi positif signifikan antara kadar trigliserida, rasio TG/HDL, lama menderita diabetes, dan riwayat merokok dengan derajat keparahan kaki diabetik menurut klasifikasi Wagner, Texas, dan PEDIS. Korelasi positif signifikan ditemukan antara rasio TC/HDL dan TG/HDL dengan hasil pengobatan. Terdapat pula korelasi negatif signifikan antara kadar HDL dengan hasil pengobatan. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi signifikan antara HDL, trigliserida, kolesterol total yang rendah, dan rasio TG/HDL yang tinggi dengan derajat keparahan kaki diabetik. Durasi menderita diabetes yang lebih lama dan riwayat merokok berhubungan dengan kaki diabetik dengan derajat keparahan yang lebih berat. HDL yang rendah dan rasio TG/HDL dan TC/HDL yang tinggi memiliki korelasi dengan hasil pengobatan yang lebih buruk.

Kata kunci: lipoprotein, kaki diabetik, profil lipid, derajat keparahan



ABSTRACT

ALBERT. *Correlation Between Lipid Profile and Lipoprotein Ratio and Severity of Diabetic Foot Ulcers at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia* (supervised by Mulawardi and Firdaus Hamid)

Diabetic foot ulcers are the leading cause of amputation in non-traumatic patients. This study aims to determine the correlation between lipid ratio levels and severity and treatment outcomes in diabetic foot ulcer patients, as well as the correlation between risk factors in diabetic foot patients and the severity of diabetic foot ulcers. This research was a cross-sectional study to determine the correlation between TG/HDL, LDL/HDL, and TC/HDL cholesterol ratios and the severity of diabetic foot ulcers according to Wagner, Texas, and PEDIS classifications. Statistical analysis used Spearman correlation test, which was deemed meaningful if p is < 0.05 . The results show that the study participants consist of 42 diabetic foot ulcer patients aged ranging from 31 to 79 years. Out of the 42 patients, 39 have diabetic dyslipidemia. A significant positive correlation exists between triglyceride level, TG/HDL ratio, duration of diabetes, and smoking history and the severity of diabetic foot according to the Wagner, Texas, and PEDIS classifications. A significant positive correlation is found between TC/HDL ratio and TG/HDL ratio and the treatment outcome, as well as a significant negative correlation between HDL level and treatment outcome. In conclusion, there is a significant correlation between low HDL, triglyceride, total cholesterol, and high TG/HDL ratio and the severity of diabetic foot. A greater duration of diabetes and a smoking history is correlated with more severe diabetic foot. Low HDL and high TG/HDL and TC/HDL ratios are correlated with poorer treatment outcomes.

Keywords: lipoproteins, diabetic foot, lipid profile, degree of severity



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Mellitus.....	6
2.2. Ulkus Kaki Diabetik	8
2.3. High-Density Lipoprotein (HDL).....	12
2.4. Low Density Lipoprotein	17
2.5. Trigliserida	18
2.6. Rasio Lipid	19
2.7. Patofisiologi Atherogenic Dyslipidemia	20
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	23
3.1. Kerangka Teori.....	23
3.2. Kerangka Konsep.....	24
3.3. Hipotesis	25

BAB IV METODE PENELITIAN	26
4.1. Desain Penelitian.....	26
4.2. Tempat dan waktu penelitian	26
4.3. Subyek Penelitian.....	26
4.4. Kriteria inklusi dan Eksklusi.....	26
4.5. Cara Penelitian	26
4.6. Alur Penelitian	27
4.7. Besaran Sampel	28
4.8. Definisi Operasional.....	28
4.9. Analisis Data	31
BAB V HASIL PENELITIAN	33
5.1. Karakteristik Demografi dan Klinis Subyek Penelitian	33
5.2 Karakteristik hasil pemeriksaan darah, albumin, HbA1C, dan rasio lipid subyek penelitian.....	35
5.3 Derajat keparahan ulkus kaki diabetik	37
5.3.1 Korelasi antara karakteristik profil lipid subyek penelitian dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner.....	37
5.3.2 Korelasi antara karakteristik Kadar HbA1C, Albumin, Neutrofil/lymphocyteratio, BMI, Usia, Kondisi hipertensi, Lama Menderita Diabetes, Kebiasaan merokok, Riwayat penyakit jantung, riwayat stroke subyek penelitian dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner	38
5.3 Korelasi antara Profil Lipid dan Rasio Lipid dengan Outcome Perawatan	40
BAB VI PEMBAHASAN.....	41
6.1 Profil Lipid dan Rasio Lipoprotein dalam Kaitannya dengan derajat beratnya ulkus kaki diabetik.....	41
6.2 Usia dalam kaitannya dengan kaki diabetik menurut klasifikasi wagner	42
6.3 Lama menderita Diabetes Melitus.....	42
6.4 Kebiasaan merokok	43
6.5 Indeks Massa Tubuh.....	44
6.6 Hipertensi	44

6.7	Rasio Neutrofil Limfosit.....	44
6.8	Kadar lipoprotein dan rasio lipoprotein dengan Hasil perawatan	45
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN		45
7.1.	Kesimpulan	45
7.2.	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA		45
LAMPIRAN		451

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi Diabetes Melitus	7
Tabel 2.	Wagner Classification of Diabetic Foot Ulcer	9
Tabel 3.	Klasifikasi Ulkus Diabetik menurut klasifikasi PEDIS	10
Tabel 4.	Klasifikasi ulkus kaki diabetik berdasarkan <i>University of Texas</i> <i>Classification System</i>	11
Tabel 5.	Kriteria hipertensi menurut JNC VIII.....	30
Tabel 6.	Karakteristik subyek penelitian	33
Tabel 7.	Karakteristik hasil pemeriksaan pasien	35
Tabel 8.	Korelasi antara karakteristik profil lipid dan rasio lipid subyek penelitian lama dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Wagner, PEDIS, dan Texas.....	37
Tabel 9.	Rekapitulasi Hasil Pengujian Hipotesis Korelasi antara faktor resiko lain Dengan Derajat Keparahan Kaki Diabetik.	39
Tabel 10.	Rekapitulasi Hasil Pengujian Hipotesis Korelasi Antara Profil lipid dan Rasio Lipoprotein Dengan Outcome perawatan.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi ulkus kaki diabetik	9
Gambar 2. Komposisi HDL.	13
Gambar 3. Komposisi LDL.....	18
Gambar 4: Patofisiologi dyslipidemia atherogenik.....	22

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	51
Lampiran 2. Biodata	52
Lampiran 3. Data Penelitian	53

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronik dengan karakteristik komplikasi mikro dan makro vaskuler. Dengan angka prevalensi global 5-6%, maka *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan jumlah penderita diabetes di seluruh dunia adalah 285 juta dan pada tahun 2030 jumlah tersebut diperkirakan akan menjadi 438 juta. (1)

WHO melaporkan bahwa lebih dari 347 juta masyarakat di dunia menderita diabetes mellitus. (2) Meningkatnya prevalensi diabetes dan harapan untuk hidup yang lebih lama, maka angka komplikasi pada diabetes yang kronik juga meningkat. (1)

Pasien dengan diabetes mellitus memiliki resiko meningkat untuk terjadi penyakit di kaki dan terjadi *Peripheral arterial disease* (PAD) pada ekstremitas bawah dua kali lebih banyak dibanding mereka yang tidak menderita diabetes. Secara klinik, kaki diabetik adalah komplikasi jangka panjang yang utama terjadi pada pasien diabetes dan berhubungan dengan meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pasien ini. Sekitar 15-25% pasien dengan diabetes mellitus akan berkembang menjadi kaki diabetes selama hidupnya. (1) (3)

Ulkus kaki diabetikum merupakan penyebab utama terjadinya amputasi pada pasien non trauma, sekitar 85% amputasi pada pasien ulkus kaki diabetikum ini terjadi akibat infeksi yang luas atau gangrene. (1) (4) Amputasi pada ekstremitas bawah merupakan salah satu komplikasi yang ditakutkan terjadi pada pasien diabetes karena berpengaruh pada kondisi kesehatan dan kualitas hidup dari pasien. (3) Resiko amputasi meningkat pada pasien diabetes dengan neuropati perifer, dimana neuropati perifer menyebabkan hilangnya sensasi dan kemampuan untuk mengetahui masalah yang terjadi pada kakinya yang menyebabkan perubahan pada kaki yang meningkatkan tekanan pada kaki sehingga terjadi ulkus. (5)

Adapun penanganan yang diperlukan untuk ulkus kaki diabetik saat ini adalah:

1. Memberikan suplai darah yang optimal,
2. Penanganan pada tekanan di telapak kaki,
3. Pencegahan dan penanganan infeksi yang tepat, (3)

Bagaimanapun juga, mekanisme dan perkiraan untuk meningkatnya resiko terjadinya amputasi pada pasien dengan ulkus kaki diabetik adalah masih sulit untuk dimengerti, dan kejadian ulkus kaki diabetikum juga masih sulit untuk ditangani. (3)

HDL memiliki efek pleiotrofik seperti anti oksidan dan anti inflamasi untuk mempromosi keluarnya kolesterol dari sel. Laporan-laporan sebelumnya secara jelas menunjukkan adanya hubungan kadar HDL kolesterol yang rendah dengan meningkatnya komplikasi kronik seperti penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskuler pada pasien diabetes. Selain itu HDL mempunyai peran yang sangat penting pada sistem pertahanan host sebagai sistem imun bawaan dan hubungan HDL dengan patogenesis respon akut pada infeksi dan sepsis. Studi terdahulu pada pasien dengan sepsis menunjukkan hubungan kadar HDL kolesterol yang rendah dengan kematiannya. Penelitian selanjutnya menunjukkan adanya hubungan kadar HDL kolesterol yang rendah dengan meningkatnya kejadian infeksi dalam rumah sakit, dan mereka juga mengevaluasi hipotesa bahwa kadar kolesterol HDL merupakan prediktor untuk terjadinya amputasi dan luka pada pasien dengan ulkus kaki diabetik. (3)

Penelitian oleh Hamri dan Diaf pada 255 pasien dengan diabetes tipe 1 menyatakan bahwa kadar total kolesterol, HDL, LDL, dan Trigliserida berbeda secara signifikan antara pasien dengan ulkus kaki diabetik dengan tanpa ulkus kaki diabetik, rasio lipidTC/HDL, LDL/HDL, dan TG/HDL lebih besar secara signifikan pada kelompok dengan ulkus diabetik. Rasio lipoprotein berhubungan berhubungan secara signifikan dengan ulkus diabetik dan dapat dipergunakan sebagai biomarker bagi diagnosis penyakit atherosclerosis. (6)

Kadar rasio LDL-C/HDL-C telah dibuktikan merupakan prediksi resiko yang sangat baik terhadap terjadinya penyakit jantung dibandingkan dengan LDL-C dan HDL-C secara tersendiri. (7). Rasio lipid lain seperti TG/HDL, LDL/HDL,

dan TC/HDL kemungkinan memiliki peranan dalam terbentuknya atherogenesis. Ulkus kaki diabetik memiliki komponen mekanisme patofisiologi yang sama, maka kemungkinan rasio lipid dapat menjadi prediktor dalam derajat berat kaki diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara rasio lipid dengan tingkat keparahan ulkus kaki diabetik di Rumah Sakit Wahidin Sudiro Husodo Makassar

1.3. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui adanya korelasi kadar rasio lipid dengan tingkat keparahan pada pasien ulkus kaki diabetik di Rumah Sakit Wahidin Sudiro Husodo Makassar

Mengetahui adanya korelasi kadar rasio lipid dengan hasil perawatan pada pasien ulkus kaki diabetik di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar

Mengetahui adanya korelasi faktor resiko pada penderita kaki diabetik dan hubungannya dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Wagner.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol HDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- b. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- c. Mengetahui adanya korelasi antara kadar trigliserda dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner

- d. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol total dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- e. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol TG/HDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- f. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol LDL/HDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- g. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol TC/HDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- h. Mengetahui adanya korelasi antara rentang usia dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- i. Mengetahui adanya korelasi antara lama menderita diabetes melitus dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner.
- j. Mengetahui adanya korelasi antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Wagner.
- k. Mengetahui adanya korelasi antara riwayat merokok dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner.
- l. Mengetahui adanya korelasi antara Riwayat Hipertensi dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner.
- m. Mengetahui adanya korelasi antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetic menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner.

- n. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol HDL dengan derajat keparahan ulkus kaki diabetik menurut klasifikasi Texas, PEDIS, dan Wagner
- o. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan hasil perawatan
- p. Mengetahui adanya korelasi antara kadar trigliserida dengan hasil perawatan
- q. Mengetahui adanya korelasi antara kadar kolesterol total dengan hasil perawatan
- r. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol TG/HDL dengan hasil perawatan
- s. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol LDL/HDL dengan hasil perawatan
- t. Mengetahui adanya korelasi antara kadar rasio kolesterol TC/HDL dengan hasil perawatan

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber penelitian pentingnya evaluasi rasio lipid dan factor-faktor resiko pada pasien diabetes dalam hubungannya dengan penanganan ulkus kaki diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. (8)

. Diabetes Mellitus terdiri atas DM tipe 1, DM tipe 2, diabetes gestasional dan DM tipe lain (Tabel 1). Umumnya yang sering ditemui di klinik beserta komplikasinya adalah DM tipe 2. Diabetes Mellitus tipe 2 didefinisikan sebagai suatu hiperglikemi sebagai akibat resistensi insulin di jaringan perifer atau defek sel- β pankreas maupun kedua-duanya. Penderita DM tipe 2 umumnya berobat ke klinik dengan keluhan atau tanda klasik seperti berat badan menurun, poliuri dan polifagi. Pada umumnya mereka sudah menderita DM sekitar 8-10 tahun sebelum terdeteksi. Oleh karena itu, pendekatan terapi pada mereka haruslah lebih agresif untuk menghindari atau sedikitnya memperlambat perburukan komplikasi kronik. (9)

Klasifikasi DM adalah berdasar pada proses patogenesis yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia. DM tipe 1 terjadi karena destruksi sel beta, ditandai dengan defisiensi insulin dan cenderung menjadi ketosis, DM tipe 2 bervariasi dengan berbagai derajat resistensi insulin, sekresi insulin yang kurang, dan produksi glukosa hepar yang berlebihan. (8) (10)

Tipe spesifik DM lainnya diantaranya adalah akibat defek genetik (*maturity-onset diabetes of the young (MODY)*], penyakit eksokrin pankreas (pankreatitits kronik, cystic fibrosis), endokrinopati (*Cushing's syndrome, glucagonoma, hyperthyroidism*), obat (glucocorticoids, thiazides), dan kehamilan (DM gestational).

Tabel 1. Klasifikasi diabetes melitus (9)

Klasifikasi Diabetes dan Intoleransi Glukosa Abnormal

American Diabetes Association (ADA)

1. Diabetes mellitus
 - a. Tipe 1
 - (1) Autoimun
 - (2) Idiopatik
 - b. Tipe 2
2. Diabetes melitus kehamilan (GDM)
3. Tipe spesifik lain
 - a. Cacat genetik fungsi sel beta: MODY
 - b. Cacat genetik kerja insulin: sindrom resistensi insulin berat
 - c. Endokrinopati: sindrom Cushing, akromegali
 - d. Penyakit eksokrin pancreas
 - e. Obat atau diinduksi secara kimia
 - f. Infeksi
4. Gangguan toleransi glukosa (IGT)
5. Gangguan glukosa puasa (IFG)

Dikutip dari *American Diabetes Association Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S13-S22.*

Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, infeksi yang sering, luka yang sulit sembuh, disfungsi ereksi pada pria, pruritus vulva pada wanita. (8) (10)

Kriteria diagnosis DM menurut Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia tahun 2011, kriteria ini serupa dengan kriteria menurut American diabetes association (9) :

1. Gejala klasik DM ditambah glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
2. Gejala klasik DM ditambah kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3. Kadar gula plasma 2 jam pada Tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % oleh ADA (American Diabetes Association) 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM. (8)

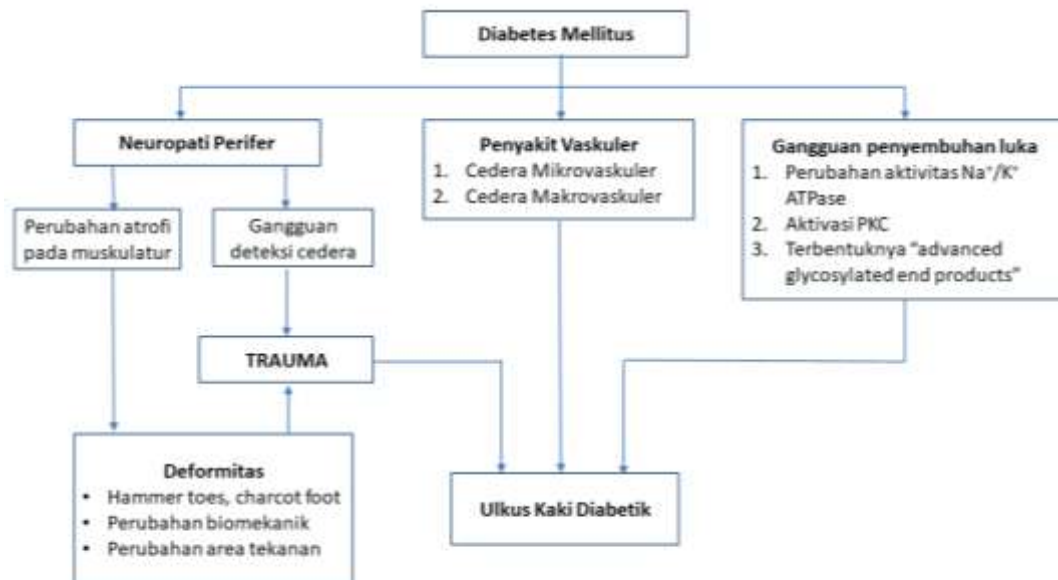
2.2 Ulkus Kaki Diabetik

Salah satu komplikasi DM yang menyulitkan adalah ulkus kaki diabetik. Komplikasi ini terjadi pada 15% penderita DM. Pada ulkus kaki diabetik cenderung terjadi infeksi, kronisitas dan rekurensi yang juga mempengaruhi kesehatan mental pasien. Ulkus yang meskipun tampaknya ringan pada pasien DM sering berujung pada amputasi. Penelitian di Amerika Serikat melaporkan 38% kasus amputasi berhubungan dengan DM. Ulkus kaki diabetik menimbulkan beban biaya yang besar untuk pasien dan pelayanan kesehatan. (11)

Etiologi

Ulkus kaki diabetik ditandai dengan trias klasik yakni neuropati, iskemia dan infeksi. Adanya gangguan metabolisme akibat diabetes melitus akan terjadi peningkatan risiko infeksi dan gangguan penyembuhan luka yang dikarenakan berbagai mekanisme yang meliputi menurunnya respon sel dan respon faktor pertumbuhan, berkurangnya aliran darah perifer dan menurunnya angiogenesis

lokal. Dengan demikian pada kaki akan terjadi penyakit pembuluh darah perifer, kerusakan saraf perifer, deformitas, ulkus dan gangren. (11)



Gambar 1. Patofisiologi ulkus kaki diabetik (12)

Klasifikasi

Terdapat beberapa klasifikasi kaki diabetik namun yang paling sering digunakan adalah *Wagner-Ulcer Classification system* dan *the University of Texas Wound Classification*. Selain itu terdapat pula sistem klasifikasi *The PEDIS (perfusion extent, depth, infection, and sensation) system*. (11)

Tabel 2. Wagner Classification of Diabetic Foot Ulcer (11) (13)

Grade 0	No ulcer in a high risk foot.
Grade 1	Superficial ulcer involving the full skin thickness but not underlying tissues.
Grade 2	Deep ulcer, penetrating down to ligaments and muscle, but no bone involvement or abscess formation.
Grade 3	Deep ulcer with cellulitis or abscess formation, often with osteomyelitis.
Grade 4	Localized gangrene.
Grade 5	Extensive gangrene involving the whole foot.

Klasifikasi kaki diabetes menurut PEDIS

Klasifikasi infeksi pada kaki diabetes disingkat menjadi PEDIS (*Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection and Sensation*).

Infeksi dikategorikan:

- Derajat 1 : Tanpa infeksi.
- Derajat 2 : Infeksi ringan melibatkan jaring kulit dan sub kutis.
- Derajat 3 : Infeksi sedang; terjadi selulitis luas atau infeksi lebih dalam.
- Derajat 4 : Infeksi berat; dijumpai keadaan sepsis.

Secara praktis derajat infeksi dapat dibagi menjadi 2 yaitu Infeksi yang tidak mengancam kaki/*Non limb-threatening infections* (derajat 1 dan 2), dan infeksi yang mengancam kaki/*limb-threatening infections* (derajat 3 dan 4). Setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, radiologi lesi pada kaki harus dinilai berdasarkan sistem klasifikasi yang dapat membantu dalam keputusan terapi dan menentukan prognosis penyembuhan atau resiko amputasi.^{23,24} (14) (15)

Tabel 3 Klasifikasi Ulkus Diabetik menurut klasifikasi PEDIS (16)

Grade	Perfusi	Batas	Kedalaman	Infeksi	Sensasi	Skor
1	Tidak ada PAD	Kulit Intak	Kulit intak	Tidak ada	Tidak ada hilang sensasi	0
2	PAD, tanpa CLI	<1 cm ²	Superficial	Permukaan	Ada hilang sensasi	1
3	CLI	1-3 cm ²	Fascia, otot, tendon	Abscess, fasciitis, septic arthritis		2
4		>3 cm ²	Tulang atau sendi	SIRS		3

Tabel 4. Klasifikasi ulkus kaki diabetik berdasarkan *University of Texas Classification System (17)*

Stage	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
A	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitalisasi sempurna, Non-iskemi dan non-Infeksi	Lesi superficial tidak sampai di tendon, kapsul atau tulang, tidak infeksi, non-iskemi	Luka sampai pada tendon atau kapsul, Non-iskemi dan non-Infeksi	Luka sampai tulang atau sendi, Non-iskemi dan non-Infeksi
B	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi
C	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi	Dengan infeksi, non-iskemi
D	Dengan infeksi dan iskemia	Dengan infeksi dan iskemi	Dengan infeksi dan iskemi	Dengan infeksi dan iskemi

Diagnosis

Anamnesis dilakukan secara lengkap pada penderita DM yang juga meliputi lamanya menderita DM, gejala-gejala penyakit pembuluh darah perifer dan neuropati, adanya ulkus atau amputasi sebelumnya dan komplikasi DM lainnya seperti retinopati atau nefropati. (11)

Pemeriksaan yang tepat perlu dilakukan pada semua pasien DM. Inspeksi pada kaki untuk menilai adanya abnormalitas seperti kulit kering, fisura, deformitas, dan kalus. Perubahan temperatur pada kaki juga perlu diperiksa. Peningkatan suhu dapat menandakan adanya inflamasi sedangkan penurunan suhu menandakan iskemia. Pemeriksaan *capillary refilling time* dan nadi perifer perlu dilakukan. (11)

Pada ulkus dilakukan pemeriksaan klinis untuk menilai lokasi, ukuran, bentuk, kedalaman, dasar dan batas ulkus. Selain itu juga dilakukan penilaian adanya infeksi, jaringan granulasi dan jaringan nekrosis. Mendiagnosis infeksi jaringan lunak pada pasien DM terkadang tidak mudah karena terkadang tidak ada tanda-tanda inflamasi. Adanya infeksi terutama didasarkan pada tanda dan gejala

klinis seperti kemerahan, peningkatan suhu, tenderness, sekresi purulen dan demam. Palpasi tulang di batas ulkus dengan menggunakan peralatan steril yang tumpul disarankan sebagai prediktor positif adanya osteomielitis. (11)

Pemeriksaan neurologis dapat dilakukan untuk menilai neuropati sensoris dengan menggunakan monofilamen dan biothesiometer.

Pemeriksaan laboratoris yang standar dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah dan urine untuk menilai adanya glukosa dan keton. Pemeriksaan lain seperti darah lengkap, urea darah, elektrolit dan kadar kreatinin dilakukan secara rutin. HbA1C penting untuk menilai kontrol glikemik. Tes fungsi hati dan ginjal diperlukan untuk menilai status metabolik pasien. Laju endap darah dapat digunakan untuk menilai adanya infeksi dan menilai respon terapi terhadap infeksi seperti osteomielitis. Kultur luka rutin tidak direkomendasikan karena semua luka merupakan tempat berkembangnya mikroorganisme. Namun bila ada infeksi invasif, kultur dari jaringan yang lebih dalam dapat membantu untuk mengidentifikasi mikroorganisme penyebab. (11)

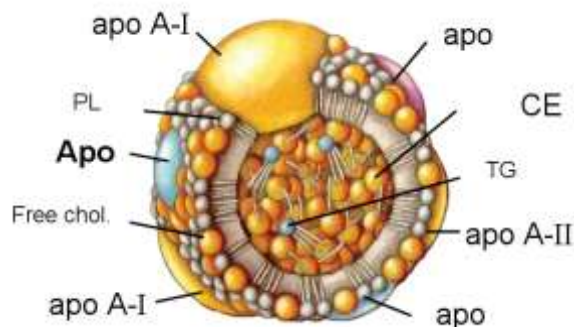
Pada kaki diabetik, sulit untuk menilai kedalaman ulkus terutama bila terdapat pus dan jaringan nekrotik yang menutupi luka. X-ray sangat membantu menentukan kedalaman ulkus kaki dan untuk menilai adanya infeksi tulang atau *neuroarthropathy*. Pemeriksaan dengan MRI saat ini banyak dilakukan pada berbagai kelainan di kaki. MRI digunakan untuk mengevaluasi luasnya infeksi dengan menilai kedalaman ulkus, edema dan adanya cairan lokalis di dalam jaringan lunak, sendi dan pembungkus tendon. *Positron emission tomography* menunjukkan spesifisitas yang tinggi untuk osteomielitis. (11)

2.3 High-Density Lipoprotein (HDL)

Lipoprotein (LP) terdiri atas lemak dan protein yang disebut apoprotein (apo). Mereka diklasifikasikan berdasarkan ukuran, densitas, komposisi lemak dan apoprotein yaitu *chylomicrons* (CHY), *very low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL). (18)

High-Density Lipoprotein (HDL) mempunyai densitas yang tinggi ($>1,063$ g/ml) dan ukuran yang kecil (diameter Stoke = 5-17 nm). Berbagai subklas HDL berbeda-beda secara kuantitatif dan kualitatif tergantung dari kandungan lemak, apolipoprotein, enzim, dan protein untuk transfer lemak, dimana menghasilkan perbedaan dalam bentuk, densitas, ukuran, kemampuan dan antigenisitas, terbanyak adalah apolipoprotein A-1 (apo A-1). (19)

Partikel HDL terdiri atas 50% apoprotein (sebagian besar AI), 20% kolesterol bebas dan kolesterol teresterisasi, 15% fosfolipid dan 5% trigliserida.(13) Bentuk dasar partikel HDL terdiri 2-5 molekul apo A-1 dan 100 molekul fosfolipid membentuk suatu kerangka dimana molekul-molekul kolesterol yang tidak teresterisasi akan berada di sekeliling inti dari kolesterol ester yang tidak larut air. (20)



Gambar 2. Komposisi dari *high-density lipoprotein* (HDL). Apo = apoprotein; PL = phospholipids; chol=cholesterol; CE= esterified cholesterol; TG= triglycerides (18)

Molekul-molekul ini bukanlah sesuatu yang pasif, tetapi aktif secara biologik dan memberi kontribusi pada efek pleiotropik dan antiatherogenik. Molekul-molekul ini tidak hanya berperan dalam transport lemak dan metabolisme tetapi juga pada oksidasi atau antioksidan, imunitas, mengatur keselamatan, proliferasi dan migrasi sel. (20)

Pembentukan HDL

Partikel HDL dibentuk di plasma dan di ruang ekstraseluler. Hati mengeluarkan apolipoprotein A-I dan A-II, sementara usus hanya mengeluarkan A-I. (18)

Partikel HDL sebagian besar berasal dari apo A-I yang bebas dan rendah lemak. Interaksi dari apo A-I yang bebas dan rendah lemak disebut pre β -HDL, dengan *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) menyebabkan keluarnya phospholipid dan kolesterol yang tidak teresterisasi dari sel, termasuk hepatosit, enterosit, dan makrofag, dan untuk bentuk kecil dari partikel HDL disebut α 4-HDL. HDL pendahulu ini berlanjut untuk menstimulasi keluarnya lemak dari sel. (20)

Aksi dari HDL

Terdapat beberapa aksi yang berbeda dari HDL yaitu efek anti-atherogenic, *reverse cholesterol transport* yang merupakan aksi utamanya, antioxidant, *anti-inflammatory*, platelet antiaggregant, antikoagulan, profibrinolitik, dan efek proteksi pada endotel. (18)

Disfungsi pada endotel ditandai dengan menurunnya bioavailabilitas dari *nitric oxide* (NO), vasodilatasi yang poten, meningkatnya daya tarik permukaan endotel pada leukosit, hal ini sering ditemukan pada stadium awal terjadinya atherosclerosis. (19)

Pada individu yang sehat HDL dapat merangsang pelepasan *nitric oxide* (NO) dari sel endotel aorta pada manusia dan meningkatkan ekspresi dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Selanjutnya, HDL juga menekan terjadinya perlengketan dari molekul-molekul, seperti perlengketan pada molekul pembuluh darah, dan juga menghambat perlengketan dari sel darah putih. HDL juga meningkatkan efek antithrombotik karena HDL mengurangi ekspresi dari faktor jaringan pada sel endotel menjadi sitokin dan menurunkan aktivasi dari platelet.⁽¹²⁾ HDL memacu efek antiatherogenic dengan menghambat oksidasi LDL. HDL menghambat oksidasi LDL dengan melakukan transisi pada ion metal, tetapi juga menghalangi kerja dari enzim 12 lipooksigenase sebagai mediasi

dalam pembentukan lemak hidroperoksida. Hambatan oksidasi LDL oleh HDL biasanya menunjukkan efek antioksidan yang tinggi dari lipoprotein ini, antioksidasi yang dimiliki apo A-I dan keberadaan beberapa enzim seperti *paraoxonase* (PON), *platelet activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH), dan *glutathione peroxidase* (GPX), yang menghambat oksidasi LDL atau menurunkan produk bioaktifnya. (19)

Kadar HDL

Berdasarkan studi epidemiologi dinyatakan kadar kolesterol HDL < 35 mg/dl adalah rendah pada laki-laki dan < 45 mg/dl adalah rendah pada perempuan. Pada guideline terbaru dinyatakan bahwa nilai < 40 mg/dl adalah tidak diinginkan karena meningkatkan resiko *coronary atherosclerotic disease* (CAD), dan nilai > 60 mg/dl merupakan nilai protektif untuk penyakit ini. Untuk mengkarakteristik sindroma metabolik bersama dengan gangguan lainnya dipakai nilai kolesterol HDL < 40 mg/dl pada laki-laki dan < 50 mg/dl pada perempuan. (18)

Kadar HDL yang rendah bisa disebabkan karena faktor genetik, berhubungan dengan merokok (berhubungan dengan defisiensi *Lecithin Cholesterol Acyl Transverase* /LCAT), obesitas (menurunnya LCAT dan *Lipoprotein Lipase* /LLP), diet yang sangat rendah lemak, hipertrigliseridemia, penggunaan obat-obatan seperti golongan beta-adrenergic blocking, steroid, androgenic progestogens. (18)

Kadar HDL yang tinggi jarang diakibatkan oleh masalah genetik, biasanya diakibatkan oleh latihan aerobik (meningkatnya LCAT dan LLP dan menurunnya *Hepatic Lipase* /HL), diet kaya akan lemak dan kolesterol yang tersaturasi (memperlambat clearance Apo A-I), penggunaan obat seperti estrogen (meningkatkan produksi Apo A-I dan menghambat HL).

Beberapa penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar HDL-C yang rendah dengan meningkatnya insiden DM tipe-2. Dari kepustakaan yang baru dijelaskan adanya efek pleotropik dari HDL-C untuk perlindungan melawan peningkatan insiden DM diantaranya pada kejadian

penurunan stimulasi sekresi insulin dari pankreas, efek pengambilan glukosa dari otot perifer, dan efek anti inflamasi. (21)

Penelitian pada apolipoprotein (apo) A-I atau protein apo A-II, komponen apolipoprotein yang utama pada HDL-C, diinkubasi bersama jaringan pankreas memberikan efek peningkatan sekresi insulin pada sel β pankreas.

HDL-C meningkatkan pengambilan kolesterol secara seluler pada jaringan perifer dengan meningkatkan insulin plasma melalui efeknya pada sel β pankreas, dan juga pengikatan pada permukaan reseptor otot rangka (*ATP Binding Cassette sub family A1/ ABCA1*), aktivasi jalur *AMP-activated Protein Kinase/ AMPK*, yang secara langsung meningkatkan pengambilan glukosa dari otot kerangka. Hal ini merupakan penemuan penting mengingat bahwa otot kerangka menggunakan sebagian besar glukosa tubuh.

Beberapa penelitian pada pasien DM tipe 2 menunjukkan adanya peningkatan tanda-tanda inflamasi (sitokin, apoptosis sel imun dan sel β) pada pulau-pulau pankreas dan jumlah makrofag yang meningkat. Selain itu reseptor ABCA1 juga menunjukkan fungsinya sebagai reseptor antiinflamasi pada kolesterol influx. (21)

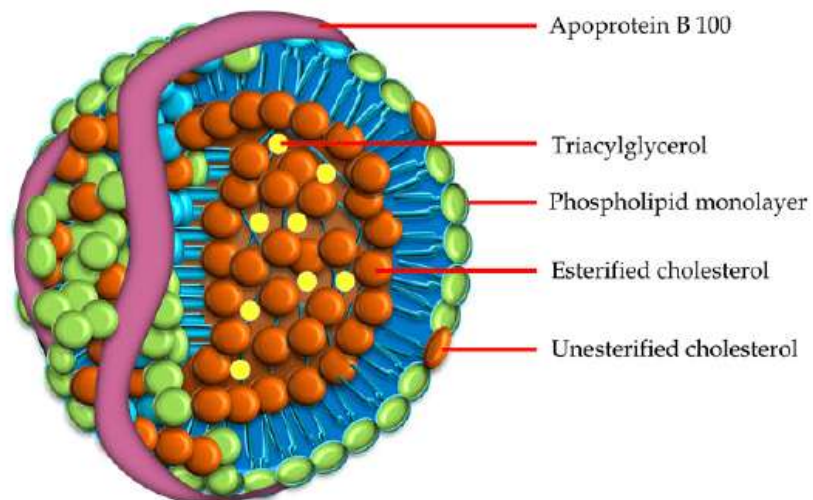
Pada penelitian secara metaanalisis dinyatakan signifikan secara statistik bahwa penurunan level HDL-kolesterol berhubungan dengan resiko terjadinya kaki diabetik. (2) (22) Pengertian secara klinik dinyatakan bahwa diabetes merupakan penyakit akibat gangguan metabolisme lemak, yang merupakan penyebab penting untuk resiko terjadinya atherosklerosis. Kaki diabetik merupakan komplikasi yang lama dari diabetes sebagai akibat dari atherosklerosis, dimana melalui prosedur yang kompleks diantaranya adalah terjadi penumpukan kolesterol dan lemak, oksidasi lemak dan pengambilan kolesterol oleh makrofag. Mengontrol kadar lemak dan lipoprotein dapat mencegah peningkatan resiko terjadinya kaki diabetik pada ekstremitas bawah. Penelitian yang dilakukan menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol HDL yang signifikan pada pasien-pasien dengan kaki diabetik, sesuai dengan pendapat dari *American Diabetes Association (ADA)*. (2)

Saat ini perhatian sudah mulai ditujukan untuk meningkatkan kolesterol HDL dikarenakan kolesterol HDL adalah penting dalam pelindungan mencegah terjadinya atherosklerosis dimana partikel kolesterol HDL mempunyai efek perlindungan dalam pencegahan atherosklerosis pada bagian-bagian yang rusak pada pasien diabetes. Oleh karena itu perlu diberikan perhatian yang lebih untuk meningkatkan kolesterol HDL sebagai tambahan untuk menurunkan kolesterol LDL. Dari penelitian dinyatakan bahwa tingkat kolesterol HDL adalah lebih penting dibanding kolesterol LDL pada pasien diabetes. Adapun percobaan secara klinik pada efek peningkatan kolesterol HDL dan pengaruhnya dalam penurunan kaki diabetik adalah masih jarang. Untuk itu diperlukan penelitian lanjut untuk hal ini. (2)

2.4 Low Density Lipoprotein

Low density lipoprotein (LDL) pada manusia merupakan pembawa kolesterol utama dalam darah manusia. Peningkatan kadar LDL merupakan factor resiko utama untuk penyakit atherosclerosis

LDL merupakan satu jenis dari lipid transport dalam darah. Satu-satunya komponen protein dari LDL adalah apolipoprotein B-100 (apoB-100), yang merupakan salah satu protein yang paling besar yang diketahui. Lipoprotein yang mengandung apoB-100 disekresikan dari liver sebagai VLDL yang kaya trigliserida, yang kemudian akan diubah pada sirkulasi darah menjadi LDL. LDL yang ukurannya diameternya 220 Å berukuran jauh lebih kecil dibandingkan dengan VLDL yang awalnya disekresi, yang berkisar antara 600 hingga 800 Å. LDL mengandung 22% apoB-100, 22 fosfolipid, 8% kolesterol, 42% ester kolesteryl, dan 6% trigliserida (berat/berat). Penelitian structural pada LDL mengindikasikan ukuran partikel berkisar antara 180-250 Å. Variasi ini telah dikaitkan terhadap perbedaan kandungan lipid dalam LDL. Predominansi partikel small, dense LDL berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit jantung coroner dan merupakan ciri integral dari sindrom resistensi insulin. (23) Kadar normal LDL adalah di bawah 100 mg/dL.



Gambar 3. Komposisi LDL

2.5 Trigliserida

Diabetes juga merupakan penyakit hipertriglycemia karena defisiensi kerja insulin, namun lipid serum juga sangat dipengaruhi oleh insulin. Abnormalitas serum lipid (dyslipidemia) sering terlihat pada populasi diabetes tanpa mempertimbangkan defisiensi insulin ataupun resistensi insulin. (24) (25) Hipertriglyceridemia dan rendahnya high density lipoprotein (HDL-C) lebih sering terjadi pada pasien diabetes dibandingkan dengan tingginya low-density lipoprotein. (26) Penelitian kohort representative pada populasi Jepang dengan diabetes tipe 2 telah menunjukkan bahwa trigliserida serum merupakan predictor utama terjadinya penyakit kardiovaskuler (CVD), sebanding dengan LDL-C yang melebihi kekuatan prediktif dari HbA1c (27). Observasi ini menyatakan bahwa dyslipidemia merupakan resiko penyakit kardiovaskuler yang lebih tinggi dibandingkan dengan hiperglikemia bahkan pada pasien diabetes dimana kadar gula darah lebih tinggi secara substansial.

Hipertriglyceridemia merupakan abnormalitas serum lipid yang paling terjadi pada populasi diabetes. Kadar TG serum tidak hanya mengalami peningkatan sesuai dengan derajat hiperglikemia, namun hyperinsulinemia yang dikompensasi oleh resistensi insulin memiliki korelasi erat dengan kadar TG. (28)

TG terdiri dari tiga molekul asam lemak, ketersediaan dari asam lemak dalam sirkulasi (free fatty acids (FFA)) memegang peranan krusial dalam produksi TG pada liver, (29) dan sebagian pada usus. (30). Reaven et al mengajukan tiga sindrom berbeda dari hipertrigliceridemia yang terjadi sebagai akibat dari abnormalitas dari metabolisme glukosa. Pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa, defek dasarnya dipostulatkan sebagai hilangnya sensitivitas insulin normal, yang akan menyebabkan hyperinsulinemia kompensator yang meningkatkan sekresi VLDL-TG. Pasien dengan diabetes tipe-2 memiliki defisiensi insulin relative, dan peningkatan kadar FFA (free fatty acid) meningkatkan sekresi VLDL-TG oleh hepar. Pada pasien dengan defisien insulin absolut dengan diabetes tipe 1, peningkatan FFA tidak menstimulasi sekresi VLDL-TG oleh hepar karena liver tidak dapat merespon terhadap peningkatan flux FFA di bawah defisiensi insulin berat. Hipertrigliceridemia pada pasien dengan diabetes tipe 1 terutama disebabkan oleh defek dalam eliminasi VLDL-TG. Teori ini memberikan pengetahuan dasar untuk memahami hipertrigliceridemia pada diabetes. (24)

Sebuah penelitian cohort pada 28.701 pasien diabetes dengan lama follow up 10 tahun mengatakan bahwa kadar trigliserida merupakan factor resiko independen bagi amputasi ekstremitas bawah, yang bersifat stepwise: trigliserida 150-199 mg/dL memiliki hazard ratio 1.10; trigliserida 200-499 mg/dL hazard rasionya 1.27, dan trigliserida > 500 mg/dL, hazard rasionya 1.65. (nilai normal < 150 mg/dL). (31)

2.6 Rasio Lipid

Dislipidemia merupakan faktor resiko terjadinya penyakit pada pembuluh darah. Seringkali pemeriksaan kadar triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C) dan kolesterol total (TC) dilakukan untuk menilai faktor resiko penyakit kardiovaskuler; terutama pada kadar LDL-C karena dianggap lipoprotein “jahat”. Namun, penelitian telah menunjukkan walaupun parameter lipid konvensional ini normal atau agak tinggi, hubungan/perbandingan antar lipid seperti indeks Castelli I (TC/HDL-C) dan

indeks Castelli II (LDL-C/HDL-C), dan rasio TG/HDL-C merupakan alternative diagnostic untuk prediksi kejadian kardiovaskuler. (32)

Castelli risk index-I (CRI-I) yang juga dikenal sebagai cardiac risk ratio, berhubungan dengan pembentukan plak coroner dengan nilai diagnostic yang lebih baik dibandingkan dengan kolesterol total. Castelli risk index II (CRI-II) telah ditunjukkan merupakan predictor yang baik bagi resiko kardiovaskuler, dan rasio TG/HDL-C berkorelasi baik dengan resistensi insulin dan juga merupakan predictor yang baik bagi terjadinya infark miokardium. (32)

2.7 Patofisiologi Atherogenic Dyslipidemia

Pada atherogenic dyslipidemia, terdapat gangguan sinyal insulin dimana terdapat peningkatan lipolysis (peningkatan konversi TG menjadi asam lemak bebas (Free fatty acids/FFA) dalam sel adiposity. Asam lemak bebas ini kemudian akan ditranspor menuju liver dan otot melalui darah. Sebagian besar asam lemak bebas akan mengalami reesterifikasi menjadi trigliserida yang bersamaan dengan stabilisasi postranslasi ApoB akan meningkatkan penyusunan dan sekresi partikel VLDL. Produksi VLDL kemudian akan diaugmentasi lebih lanjut oleh peningkatan konsentrasi glukosa plasma. Dua jenis VLDL disintesis oleh liver-VLDL1, yang berukuran besar dan kaya trigliserida, dan VLDL-2 yang berukuran kecil dan mengandung sedikit VLDL. Overproduksi VLDL-1 pada liver dapat terlihat pada pasien dengan atherogenic dyslipidemia, resisten insulin, dan diabetes tipe 2, hal ini menjelaskan atherogenesis lipoprotein plasma (7)

Peningkatan sekresi VLDL-1 menyebabkan peningkatan produksi sdLDL dan penurunan HDL; yang akan lebih lanjut mempengaruhi terbentuknya atherosclerosis. Produksi VLDL-1 melibatkan 3 tahap: 1) Lipidasi ApoB100 dalam hepatosit dengan mempergunakan protein transfer enzim microsomal pada retikulum endoplasma, menyebabkan produksi partikel pre-LDL yang telah ada: 2) Lipidasi partikel pre-VLDL akan menghasilkan VLDL-2; dan 3) lipidasi VLDL-2 menghasilkan VLDL-1. Sintesis small-dense low density lipoprotein (sdLDL dari VLDL-1 yang kaya trigliserida merupakan proses 2 langkah:1)

Transfer Triglicerida dari VLDL1 oleh LDL oleh cholesteryl ester transfer protein (CETP) dan 2) konversi LDL yang kaya triglicerida menjadi sd LDL oleh hepatic lipase. Walaupun semua LDL dilaporkan bersifat atherogenik, namun sd LDL lebih atherogenik dan merupakan predictor bagi resiko kardiovaskuler dibandingkan LDL. Senyawa ini memiliki peningkatan kemampuan untuk menembus intima arteri, kebal terhadap retensi pada matriks ekstraseluler melalui ikatan dengan proteoglikan arteri, dan menurunkan kapasitas antioksidan. (33) Peningkatan pembentukan sdLDL telah diketahui apabila kadartriglicerida >1.5 mmol/L (132.74 mg/dL). Karena partikel ini memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor LDL pada hepatosit terdapat peningkatan uptake dan clearance sdLDL, sehinggakadarnya dalam sirkulasi sistemik lebih tinggi. (7)

Selain sdLDL, LDL teroksidasi (oxLDL) juga memegang peranan signifikan pada dyslipidemia atherogenik. LDL teroksidasi diciptakan melalui LDL atau sdLDL. Oksidasi LDL dihasilkan melalui LDL atau sdLDL. Oksidasi in vitro dari LDL oleh ion-ion metal terjadi dalam tiga fase: 1) fase konsumsi *lag phase* inisial - dari antioksidan endogen; 2) fase propagasi - oksidasi cepat dari asam lemak tidak jenuh menjadi hidroperoksida lemak; dan 3) fase dekomposisi – pembentukan aldehida reaktif. Aldehida ini bereaksi dengan residu lisin pada residu apoB-100 menghasilkan LDL teroksidasi. LDL teroksidasi dalam sirkulasi tidak berasal dari oksidasi yang diinduksi ion metal ekstensif dalam darah namun melalui oksidasi ringan pada dinding arteri oleh lipid peroksidase terkait sel dan myeloperoxidase. LDL teroksidasi kemudian akan berinteraksi dengan reseptor scavenger yang terdapat pada sel endotel, makrofag, dan sel otot polos menyebabkan disfungsi endotel yang akan menghasilkan kolesterol dalam pembuluh darah yang akan menyebabkan atherosclerosis. Fungsi lain dari LDL teroksidasi adalah inhibisi ekspresi endothelial nitric-oxyde synthase (eNOS), induksi molekul adhesi, fasilitasi adhesi dan infiltrasi monosit, migrasi dan proliferasi sel otot polos, termasuk peningkatan sitokin dan growth factor dari sel otot polos dan endotel. (7)

