

SKRIPSI
2020

**PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020 –
30 JUNI 2020**



GLORY GOLDEN ALLO LAYUK

C011171564

PEMBIMBING :

Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020 –
30 JUNI 2020**

Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Glory Golden Allo Layuk

C011171564

PEMBIMBING :

Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

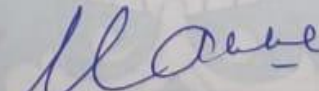
HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020
– 30 JUNI 2020”**

Hari, Tanggal : Rabu, 16 Desember 2020
Waktu : 10.00 WITA
Tempat : Lantai 5, Ruang Rapat, Departemen Penyakit Dalam,
RSUP

Makassar, 16 Desember 2020


Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD-KEMD, FINASIM
NIP 196406231991031004

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

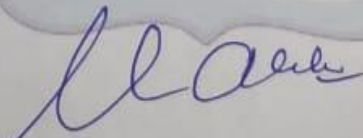
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi:

“PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020 – 30 JUNI 2020”

Makassar, 16 Desember 2020



Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM
NIP 196406231991031004

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020 – 30 JUNI 2020”

Disusun dan Diajukan Oleh

Glory Golden Allo Layuk
C011171564

Menyetujui

No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD- KEMD, FINASIM	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD, K-R	Penguji I	2. 
3.	Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM	Penguji II	3. 

Panitia Penguji


Mengetahui:

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



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

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Glory Golden Allo Layuk

NIM : C011171564

Program Studi : Pendidikan Dokter

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

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

Makassar, 20 Desember 2020

Yang menyatakan,



Glory G Allo Layuk
NIM C011171564

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas karunia dan kasih-Nya, penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul ” Profil Lipid Pada Pasien Penderita Diabetes Tipe 2 Di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar”.

Dalam penyusunan skripsi ini, tentu tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dukungan dan kerjasama dari berbagai pihak yang diterima oleh penulis sehingga penelitian dan penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan secara tulus kepada yang terhormat :

1. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal hingga pada selesainya penyusunan skripsi ini.
2. Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD-KR dan Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, KHOM selaku dosen penguji yang telah bersedia menilai dan memberi masukan kepada penulis.
3. Dosen Fakultas Kedokteran Unhas, Staff Pengajar, dan Seluruh Karyawan yang telah memberikan bantuan dan memfasilitasi penulis dalam menyelesaikan peneliian dan skripsi penulis.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Para Staff Rekam Medik yang telah membantu dan memberikan izin terhadap pengambilan sampel rekam medik.

5. Orang tua, saudara, dan keluarga penulis yang selalu memberikan dukungan dan bantuan moril maupun materil selama penyusunan skripsi ini.
6. Teman seperjuangan penulis, Tri Wahyu Hidayatullah Rahim atas segala waktu, dukungan, transportasi dan bantuan dalam menyusun skripsi ini. Semua pihak yang tidak sempat disebutkan dan telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang telah dibuat masih jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi perbaikan di masa mendatang. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberi manfaat bagi semua pembaca sekalian.

Makassar, Desember 2020

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
BAB 1	1
PENDAHULUAN	4
1.1 Latar Belakang	4
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Dislipidemia.....	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Metabolisme Lipid	7
2.1.3 Klasifikasi Dislipidemia	8
2.1.3 Gejala dan Keluhan Dislipidemia	9
2.2 Profil Lipid.....	10
2.2.1 Kolesterol	10
2.2.2 Trigliserida.....	12

2.2.3 <i>High Density Lipoprotein (HDL)</i>	13
2.2.4 <i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i>	15
2.3 Diabetes Tipe 2.....	16
2.3.1 Definisi	16
2.3.2 Epidemiologi.....	17
2.3.3. Patofisiologi.....	18
2.3.4 Gejala Klinis	21
2.3.4 Komplikasi.....	22
2.3.5 Diagnosis	27
Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM	27
Tabel 2.2 Kadar tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	29
Tabel 2.3 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl).....	31
3.1 Displidemia dan Diabetes	31
BAB 3	36
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN.....	36
3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Definisi Operasional	36
3.3.1 Penderita DM tipe 2	36
3.3.2 Resistensi Insulin	37

3.3.3 Trigliserida.....	37
3.4. Hipotesis	37
BAB 4	38
METODE PENELITIAN.....	38
4.1 Desain Penelitian	38
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	38
4.3 Populasi dan Sampel.....	38
4.3.1 Populasi.....	38
4.3.2 Sampel.....	38
4.4 Manajemen Data	39
4.4.2 Pengolahan Data.....	39
4.4.3 Penyajian Data.....	39
4.5 Alur Penelitian	39
4.6 Etika Penelitian.....	40
BAB 5	41
HASIL PENELITIAN.....	41
5.1 Hasil Penelitian	41
5.2 Analisis Hasil Penelitian	42
BAB 6	45
PEMBAHASAN.....	45
6.1 Kelainan Kadar Profil Lipid pada Pasien DM Tipe 2	45

BAB 7	47
KESIMPULAN DAN SARAN	47
7.1 Kesimpulan	47
7.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM	24
Tabel 2.2 Kadar tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	25
Tabel 2.3 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl)	29
Tabel 5.1 Rekapitulasi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan Kadar Kolesterol Total.....	39
Tabel 5.2 Rekapitulasi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan Kadar Trigliserida....	39
Tabel 5.3 Rekapitulasi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan Kadar HDL.....	40
Tabel 5.4 Rekapitulasi Pasien DM Tipe 2 Berdasarkan Kadar LDL.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Biodata Penulis
Lampiran 2	Surat Rekomendasi Persetujuan Etik
Lampiran 3	Izin Penelitian

**SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
DESEMBER, 2020**

Glory G Allo Layuk, C011171564

Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM

PROFIL LIPID PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 DI RSUP DR.

**WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2020 –
30 JUNI 2020**

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes merupakan suatu kelompok gangguan metabolisme yang ditandai dan diidentifikasi dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang tidak terkontrol. Prevalensi diabetes di dunia (dengan usia yang distandarisasi) telah meningkat hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Hal ini mencerminkan peningkatan faktor risiko terkait, seperti kelebihan berat badan atau obesitas. Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara berpenghasilan tinggi,

Tujuan: Untuk melihat kelainan profil lipid pada pasien diabetes tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020 – 30 Juni 2020.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah studi observasional deskriptif dengan desain *cross sectional*, teknik pengumpulan sampel adalah *total sampling*. Penelitian ini akan dilakukan dari bulan Agustus sampai November 2020,

Hasil: Dari penelitian yang dilakukan terhadap 80 sampel, didapatkan 35 pasien memiliki kadar kolesterol total di atas nilai normal, 26 pasien memiliki kadar trigliserida di atas nilai normal, 38 pasien memiliki kadar HDL di bawah nilai normal, dan 31 pasien memiliki kadar LDL di atas nilai normal.

Kesimpulan: Rata – rata pasien DM tipe 2 yang berobat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo memiliki kadar profil yang mengalami kelainan diantaranya tingginya kadar trigliserida dan LDL, disertai rendahnya kadar HDL.

Kata kunci: diabetes, DM, HDL, trigliserida, LDL, kolesterol total

Daftar Pustaka: 47-49 (2011-2020)

**THESIS
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
DECEMBER, 2020**

Glory G Allo Layuk, C011171564

Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM

LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS IN RSUP DR.

**WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIOD 1 JANUARY 2020 –
30 JUNE 2020**

ABSTRACT

Background: Diabetes is a group of metabolic disorders characterized and identified by uncontrolled high levels of glucose in the blood. The worldwide prevalence of diabetes (with standardized age) has almost doubled since 1980, increasing from 4.7% to 8.5% in the adult population. This reflects an increase in associated risk factors, such as being overweight or obese. Over the past few decades, the prevalence of diabetes has increased more rapidly in low- and middle-income countries than in high-income countries.

Objective: To see lipid profile abnormalities in type 2 diabetes patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Period 1 January 2020 – 30 June 2020.

Method: The type of research used is a descriptive observational study with a cross sectional design, the sample collection technique is total sampling. This research will be conducted from August to November 2020.

Results: From a study conducted on 80 samples, it was found that 35 patients had total cholesterol levels above normal values, 26 patients had triglyceride levels above normal values, 38 patients had HDL levels below normal values, and 31 patients had LDL levels above normal values.

Conclusion: The average type 2 DM patients who seek treatment at Dr. Wahidin Sudirohusodo has a profile level that has abnormalities including high levels of triglycerides and LDL, accompanied by low levels of HDL.

Keywords: diabetes, DM, HDL, triglycerides, LDL, total cholesterol

Index: 47-49 (2011-2020)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan suatu kelompok gangguan metabolisme yang ditandai dan diidentifikasi dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang tidak terkontrol. Patofisiologi diabetes yaitu kelainan dari pankreas dalam menghasilkan insulin atau kelainan pada kinerja insulin ataupun keduanya, juga gangguan dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Diabetes dapat meningkatkan faktor risiko dari penyakit lain seperti penyakit jantung, penyakit cerebrovascular dan obesitas, juga pada penyakit infeksi seperti tuberkulosis (WHO, 2019).

Prevalensi diabetes di dunia (dengan usia yang distandarisasi) telah meningkat hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Hal ini mencerminkan peningkatan faktor risiko terkait, seperti kelebihan berat badan atau obesitas. Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara berpenghasilan tinggi. (Infodatin, 2018)

International Diabetes Federation (IDF) Atlas 2017 melaporkan bahwa epidemi diabetes di Indonesia masih menunjukkan kecenderungan meningkat. Indonesia adalah negara dengan peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil, dan Meksiko dengan jumlah penyandang diabetes usia 20 – 79 tahun sekitar 10,3 juta orang.

Sejalan dengan hal tersebut, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) memperlihatkan peningkatan angka prevalensi diabetes yang cukup signifikan, yaitu 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018, sehingga estimasi jumlah penderita di Indonesia mencapai lebih dari 16 juta orang yang kemudian beresiko terkena penyakit lain, seperti serangan jantung, stroke, kebutaan dan gagal ginjal bahkan dapat menyebabkan kelumpuhan dan kematian (Kemenkes RI, 2018).

Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko utama untuk penyebab penyakit kardiovaskular pada diabetes melitus. Karakteristik dislipidemia pada diabetes melitus adalah tingginya kadar konsentrasi trigliserida pada plasma darah disertai penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) kolesterol dan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol (Chehade et al, 2013).

Pada pasien dislipidemia dengan diabetes melitus didapatkan kelainan lipid plasma jauh lebih tinggi. Laporan dari *The Jakarta Primary non-communicable Disease Risk Factors Surveillance 2006* mendapatkan proporsi dislipidemia pada pasien DM tipe 2 yang terbaru terdiagnosis mencapai 67,7% (kolesterol total), 54,9% (trigliserida), 36,8% (HDL rendah) dan 91,7% (LDL tinggi). Sebaliknya data dari *the CEPHEUS Pan-Asian Survey* (2011) mendapatkan bahwa di Indonesia hanya 31,3% pasien dislipidemia yang mencapai target terapi yang diinginkan (PB Perkeni, 2019)

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melihat kelainan profil lipid pada pasien dengan DM tipe 2 dengan melakukan penelitian dengan judul “Profil Lipid

pada Pasien Diabetes Tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020 – 30 Juni 2020”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, peneliti merumuskan masalah “Bagaimanakah Profil Lipid pada Pasien Diabetes Tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020 – 30 Juni 2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat kelainan profil lipid pada pasien diabetes tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020 – 30 Juni 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melihat kadar kolesterol total pasien diabetes tipe 2.
2. Melihat kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolestrol pasien diabetes tipe 2.
3. Melihat kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) kolestrol pasien diabetes tipe 2.
4. Melihat kadar trigliserida pasien diabetes tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan mengenai profil lipid pasien diabetes tipe 2 di Sulawesi Selatan, khususnya kota Makassar
2. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk mengembangkan penelitian sejenis

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Diagnosis ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium.

Lipid adalah substansi lemak, agar dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan nama apolipoprotein, yang sering disingkat sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL).

2.1.2 Metabolisme Lipid

Proses metabolisme lipid diawali dengan pelepasan VLDL oleh hati dalam bentuk yang belum matang (*nascent* VLDL). Nascent VLDL mengandung apo B-100, apo E, apo C1, kolesterol ester, kolesterol dan

trigliserida. Dalam sirkulasi darah *nascent* VLDL akan mendapatkan apo CII yang berasal dari K-HDL yang menyebabkan VLDL menjadi matang (matur). VLDL yang sudah matang selanjutnya akan berinteraksi dengan enzim lipoprotein lipase (LPL) di kapiler yang terdapat pada permukaan jaringan lemak, otot jantung, dan otot skelet. Interaksi tersebut akan menyebabkan ekstraksi trigliserida dari VLDL yang akan digunakan sebagai sumber energi maupun disimpan sebagai cadangan energi dari jaringan tersebut. Selanjutnya VLDL dan K-HDL akan berinteraksi kembali dan akan mengalami proses pertukaran trigliserida dengan kolesterol ester pada saat apo CII ditransfer kembali ke K-HDL. Pertukaran tersebut dimediasi oleh enzim *cholesterylester transfer protein* (CETP). Proses pertukaran tersebut menyebabkan penurunan kadar trigliserida dari VLDL sehingga berubah bentuk menjadi IDL. Sekitar setengah dari IDL akan dikenali oleh apo B 100 dan apo E dan mengalami proses endositosis oleh hati. Selanjutnya sisa dari IDL yang tidak mengalami endositosis tidak mengandung apo E dengan kadar kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan trigliserida, sehingga IDL tersebut akan mengalami transformasi menjadi K-LDL. Partikel K-LDL tersebut mengandung apo B100 yang berfungsi sebagai ligan sehingga dapat dikenali dan diikat oleh reseptor LDL (LDLR) yang terdapat pada hepatosit.

2.1.3 Klasifikasi Dislipidemia

Kadar kolesterol ditentukan oleh faktor genetik yang multiple dan faktor lingkungan. Hiperkolesterolemia juga sering ditemukan sebagai akibat sekunder dari penyakit – penyakit tertentu. Berbagai klasifikasi dapat

ditemukan dalam kepustakaan, tetapi yang mudah digunakan adalah pembagian dislipidemia dalam bentuk dislipidemia primer dan sekunder.

2.1.3.1 Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer adalah dislipidemia akibat kelainan genetic. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer.

2.1.3.2 Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan sindroma metabolic. Pengelolaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Dalam hal ini pengobatan penyakit primer yang diutamakan. Akan tetapi pada pasien diabetes melitus pemakaian obat hipolidemik sangat dianjurkan, sebab resiko coroner pasien tersebut sangat tinggi. Pasien diabetes melitus dianggap mempunyai resiko yang sama (*equivalen*) dengan pasien penyakit jantung coroner. Pankreatitis akut merupakan manifestasi umum hipertrigliseridemia yang berat.

2.1.3 Gejala dan Keluhan Dislipidemia

Gejala klinik dan keluhan dislipidemia pada umumnya tidak ada. Manifestasi klinik yang timbul biasanya merupakan komplikasi dari dislipidemia itu sendiri seperti PJK dan strok. Kadar trigliserida yang sangat tinggi dapat

menyebabkan pankreatitis akut, hepatosplenomegaly, paratesia, perasaan sesak napas, dan gangguan kesadaran, juga dapat merubah warna darah retina menjadi krem (*lipema retinalis*) saat merubah warna plasma menjadi seperti susu. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi (*hiperkolesterolemia familial*) dapat timbul arkus kornea, *xantelesma* pada kelopak mata dan *xantoma* pada daerah tendon achilles, siku dan lutut.

2.2 Profil Lipid

Profil lipid adalah tes darah yang mengukur kolesterol total, trigliserida, *High Density Lipoprotein* (HDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). Sebuah profil lipid merupakan salah satu ukuran risiko seseorang terhadap penyakit kardiovaskular.

2.2.1 Kolesterol

Kolesterol adalah sterol hewani yang ditemukan di jaringan tubuh (dan plasma darah) pada vertebrata. Dapat ditemukan dalam konsentrasi yang besar dalam hati, sumsum tulang belakang dan otak. Kolesterol merupakan komponen penting dari membrane sel yaitu memberikan stabilitas. Juga merupakan precursor utama untuk sintesis vitamin D, beberapa hormone steroid, seperti kortisol, kortison dan aldosterone dikelenjar adrenal, dan hormone seks progesterone, estrogen dan testoteron. Kolesterol juga memiliki peran penting untuk sinapsis otak serta kekebalan tubuh (NCIt, 2020).

Kolesterol juga dikenal sebagai suatu kelestonin atau cordulam, yang merupakan kelas dari golongan senyawa organik yang dikenal sebagai

kolesterol dan turunannya. Kolesterol dan turunannya mengandung inti 3-kolestana terhidroksilasi. Jadi, kolesterol dianggap sebagai senyawa sterol lipid. Kolesterol ada sebagai zat padat dan dianggap secara teknis tidak larut (dalam air) dan relative netral. Kolesterol ditemukan pada setiap jaringan tubuh manusia, dan juga pada Sebagian besar biofluida, termasuk feses, darah, cairan serebrospinal dan empedu. Kolesterol dapat ditemukan dimana saja pada tiap sel manusia, seperti di lisosim, sitoplasma, membrane (diprediksi dari logP), dan retikulum endoplasma. Kolesterol terlibat dalam sejumlah reaksi enzimatik. Contohnya, kolesterol diubah menjadi *22b-hydroxycholesterol* melalui interaksinya dengan enzim *cholesterol side-chain cleavage enzyme*, mitokondria. Selanjutnya, dapat dikonversi menjadi *20alpha-hydroxycholesterol* dalam interaksinya dengan enzim *cholesterol side-chain cleavage enzyme*, mitokondria. Selanjutnya, kolesterol dapat dikonversi menjadi *7a-hydroxycholesterol* dalam interaksinya dengan enzim *cholesterol 7-alpha-monooxygenase*. Akhirnya, kolesterol dan asam palmitat dapat dibiosintesis dari *cholesteryl docosadienoate* melalui reaksi enzim kolesterol hidrolase. Pada manusia, kolesterol terlibat dalam jalur biosintesis asam empedu, steroid, reaksi lovastatin dan zoledronate. Kolesterol juga terlibat dalam beberapa penyakit metabolic, beberapa diantaranya termasuk sindrom pada anak, hiperplasia adrenal tipe 5 atau hiperplasia adrenal kongenital karena defisiensi 17alfa-hidroksilase, sindrom kelebihan mineralokortikoid dan hiperkolesterolemia (HMDB, 2020).

Kadar kolesterol dalam darah berada dalam rentan normal apabila berada pada rentang kurang dari 200 mg/dL dengan ambang batas tinggi kadar kolesterol 200 – 239 mg/dL dan tinggi apabila mencapai 240 mg/dL atau lebih (Kemenkes, 2017). Kolesterol adalah produk khas hewani, sehingga hanya bahan makanan yang berasal dari sumber hewani yang mengandung kolesterol (tumbuh – tumbuhan mengandung jenis sterol yang lain adalah phytosterol). Bahan – bahan yang banyak mengandung kolesterol adalah kuning telur, otak, daging dan hati (Wahjuni, 2013)

2.2.2 Trigliserida

Trigliserida merupakan bentuk utama dari lemak yang disimpan oleh tubuh. Trigliserida terdiri dari 3 molekul asam lemak yang digabungkan dengan molekul alcohol gliserol. Kadar trigliserida yang meningkat dianggap sebagai factor resiko aterosklerosis (pengerasan arteri) karena banyak lipoprotein yang mengandung trigliserida yang mengangkut lemak dalam aliran darah yang juga mengangkut kolesterol. Kata “trigliserida” mencerminkan fakta bahwa trigliserida terdiri dari tiga (“tri-“) molekul asam lemak yang digabungkan dengan molekul alcohol gliserol (“-gliserida”) yang merupakan bagian utama dari banyak jenis lipid (lemak) (William, 2018). Kadar trigliserida dalam darah dapat dikatakan normal apabila kurang dari 150 mg/dL dan tinggi apabila berada pada rentan lebih dari 500 mg/dL (kemenkes, 2018)

Trigliserid disintesis dari gliserol 3 fosfat dan asil-KoA. Pada jaringan adiposa, enzim gliserol kinase tidak dapat digunakan,

sehingga gliserol tidak dapat menghasilkan gliserol 3-fosfat, sehingga harus dipasok oleh glukosa melalui proses glikolisis. Triglisericid akan terhidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol oleh lipase peka hormon. Gliserol yang dihasilkan tidak dapat digunakan, sehingga masuk ke dalam darah dan diserap serta digunakan di dalam jaringan. Asam lemak bebas yang terbentuk tadi bisa diubah lagi menjadi asil-KoA dengan bantuan asilKoA sintetase di jaringan adiposa. Asil-KoA ini nantinya bisa di reesterifikasi lagi dengan gliserol 3-fosfat sehingga menghasilkan triglisericid (Wahjuni, 2013).

2.2.3 *High Density Lipoprotein* (HDL)

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan salah satu dari lima tipe lipoprotein : kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan HDL. Lipoprotein merupakan sebuah partikel yang kompleks dengan fungsi sebagai transportasi lipid, seperti fosfolipid, triglisericida dan kolesterol ke tiap sel. Lipoprotein ini diklasifikasi berdasarkan masa jenis dan susunannya. HDL, sesuai dengan namanya, mempunyai tingkat massa jenis yang tertinggi diantara lipoprotein lainnya, juga dengan proporsi protein yang tinggi. HDL menjadi sebuah perhatian khusus dalam dunia pengobatan, penelitian menunjukkan adanya hubungan yang kuat dengan resiko aterosklerosis.

HDL mempunyai fungsi utama yaitu sebagai transportasi kolesterol yang berasal dari jaringan perifer ke hati, berperan dalam biodistribusi lipid. HDL juga diketahui memiliki sifat anti aterogenik dan anti inflamasi dimana HDL mengambil kolesterol pada plak aterosklerotik yang tersimpan pada *foam cells* dan mengembalikannya ke hati, mengurangi ukuran plak dan peradangannya. Hipoalipoproteinemia adalah keadaan dimana terjadi defisiensi HDL dalam darah. Penyakit ini berhubungan dengan peningkatan trigliserida juga dapat menjadi penyakit turunan genetic.

Sintesis HDL terjadi di hati dan usus. Dimulai dengan pembentukan struktur utamanya yaitu Apo-AI, yang merupakan struktur protein HDL berfungsi dalam menerima kolesterol dan fosfolipid dari enterosit dan hepatosit melalui transpoter ABCA1, membentuk HDL pra-beta. Saat bersirkulasi dalam darah HDL juga menerima kolesterol dan fosfolipid bebas pada jaringan perifer, kilomikron dan VLDL. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya Apo-AI bertindak sebagai kofaktor dari *Lecithin-Cholesterol AcylTransferase* (LCAT). LCAT mengubah kolesterol bebas di permukaan HDL menjadi ester kolesterol yang dimasukkan ke dalam inti ester kolesterol HDL. Dalam sirkulasi darah, kolesterol menumpuk pada jaringan perifer melalui sintesis *de novo*. Namun, Sebagian besar sel tidak dapat memecahkan kolesterol menjadi bentuk sederhananya (katabolisme), mereka memerlukan suatu

mekanisme transport terbalik untuk membawa kembali kolesterol ini ke hati. ABCG1 mentransfer kolesterol dari sel perifer ke HDL, sama halnya ABCG1 pada hati, dan memungkinkan perpindahan kolesterol kepada HDL dalam sirkulasi. Selanjutnya, LCAT menggabungkan kolesterol bebas ini ke dalam partikel HDL dan membawanya hati melalui tiga jalur berbeda; *Cholesterol Ester Transfer Protein Pathway* (CETP), jalur reseptor LDL, dan jalur SR-B1 (Bailey and Mohiuddin, 2019)

2.2.4 *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan lipid (lemak) yang bersirkulasi dalam darah, membawa kolesterol kepada bagian tubuh yang membutuhkan perbaikan tubuh dan menyimpannya pada dinding arteri. LDL terbentuk dari IDL yang dikonversi oleh *hepatic triglyceride lipase* (HTGL).

Reseptor LDL berada pada hati juga pada Sebagian besar jaringan tubuh lainnya. Mengenali Apo B 100 dan Apo E yang memediasi absorpsi LDL, sisa kilomikron, dan IDL melalui edositosis. Setelah internalisasi, partikel lipoprotein terdegradasi pada lisosom dan kolesterol dilepaskan. Ketika kolesterol masuk kedalam sebuah sel, aktivasi HMG CoA reductase meningkat, kemudian mensintesis kolesterol dan mengatur reaksi reseptor LDL. Reseptor LDL dihati menentukan kadar LDL plasma. Ketika ada jumlah reseptor rendah, maka jumlah LDL yang dibawa oleh darah dari hati juga rendah, yang mana akan berujung pada peningkatan

kadar LDL plasma. Sebaliknya, bila ada banyak reseptor LDL, maka banyak pula LDL yang diangkut oleh darah dari hati yang menyebabkan penurunan kadar LDL plasma.

Hiperkolesteronemia terjadi apabila adanya kelebihan kolesterol dari makanan, produksi asam empedu, atau usus. Hati melepaskan trigliserida ke dalam plasma dalam bentuk VLDL. Usus juga melepaskan trigliserida ke dalam plasma dalam bentuk kilomikron. Setelah berada plasma, VLDL dikonversi menjadi LDL. LDL yang berada dalam plasma berinteraksi dengan reseptor LDL pada sel – sel diberbagai jaringan dalam tubuh (Pirahanchi dan Dimri, 2020). Karena sifatnya yang “jahat”, LDL sebaiknya berada pada tingkat yang rendah atau dapat ditoleransi oleh tubuh, yaitu kurang dari 100 mg/dL (Kemenkes, 2018).

2.3 Diabetes Tipe 2

2.3.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat, tapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor. Pada diabetes mellitus didapatkan defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. Diabetes melitus diklasifikasikan atas DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, terjadi

karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Decroli, 2019)

2.3.2 Epidemiologi

Diabetes Tipe 2 (DT2) menyumbang antara 90% dan 95% dari angka kejadian diabetes, dengan angka kejadian tertinggi pada negara – negara dengan pendapatan rendah dan menengah. DT2 merupakan masalah Kesehatan yang umum dan serius yang telah berubah seiring dengan adanya perubahan budaya, perubahan ekonomi dan sosial yang pesat, populasi yang menua, urbanisasi yang meningkat dan tidak direncanakan, diikuti oleh perubahan pola makan seperti peningkatan konsumsi makanan olahan dan minuman manis, obesitas, berkurangnya aktifitas fisik, gaya hidup dan pola perilaku yang tidak sehat, malnutrisi janin dan peningkatan paparan janin terhadap hiperglikemia selama kehamilan. DT2 secara umum dialami pada orang dewasa, namun jumlahnya juga meningkat pada anak – anak dan remaja. (WHO, 2019)

Prevalensi DMT2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3 - 6% pada populasi dewasa. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2011 mengumumkan 336 juta orang di seluruh dunia mengidap DMT2 dan penyakit ini terkait dengan 4,6 juta kematian tiap tahunnya, atau satu kematian setiap tujuh detik. Penyakit ini mengenai 12% populasi dewasa di Amerika Serikat dan lebih dari 25% pada penduduk usia lebih dari 65 tahun (Decroli, 2019)

2.3.3. Patofisiologi

Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DMT2 secara genetik adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pancreas (Decroli, 2019).

1) 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 DMT2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DMT2 semakin progresif.

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor).

2) Disfungsi Sel Beta Pankreas

Pada perjalanan penyakit DMT2 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 DMT2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DMT2 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 DMT2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan sedemikian rupa, sehingga secara klinis DMT2 sudah menyerupai DMT1 yaitu kekurangan insulin secara absolut.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara 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 orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Normalnya, ukuran sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DM2.

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.

Ada beberapa teori yang menerangkan bagaimana terjadinya kerusakan sel beta, diantaranya adalah teori glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan penumpukan amiloid. Efek hiperglikemia terhadap sel beta pankreas dapat muncul dalam beberapa bentuk. Pertama adalah desensitasi sel beta pankreas, yaitu gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang berulang. Keadaan ini akan kembali normal bila glukosa darah dinormalkan. Kedua adalah ausnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan yang masih reversibel dan terjadi lebih dini dibandingkan glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap.

Pada DM2, 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.

3) Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit DMT2. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik.

Peningkatan berat badan adalah faktor risiko terjadinya DMT2. Walaupun demikian sebagian besar populasi yang mengalami obesitas tidak menderita DMT2. Penelitian terbaru telah menelaah adanya hubungan antara DMT2 dengan obesitas yang melibatkan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis factor alfa (TNF α) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma (Decroli, 2019).

2.3.4 Gejala Klinis

Ada banyak keluhan yang terjadi pada pasien Diabetes mellitus. Tes diagnostik untuk diabetes mellitus harus dipertimbangkan jika ada salah satu gejala umum dari diabetes terjadi yaitu adalah poliuria, polidipsia, dan polifagia (Kerner and Brückel, 2014).

1) Polifagia

Polifagia adalah keadaan di mana pasien merasa lapar atau nafsu makan mereka meningkat, tetapi berat dari pasien tidak meningkat

melainkan berat badan mereka menurun. Kondisi ini terjadi karena glukosa dalam darah tidak dapat ditransfer ke sel dengan baik oleh insulin. Sel perlu glukosa untuk menghasilkan energi, karena glukosa terjebak dalam darah, keadaan inilah yang memicu respon kelaparan ke otak.

2) Poliuria

Poliuria adalah keadaan di mana pasien mengalami perasaan ingin buang air kecil yang berlebihan. Kondisi ini terjadi ketika osmolaritas darah tinggi, sehingga perlu dibuang oleh ginjal. Ketika glukosa darah dibuang itu membutuhkan air untuk menurunkan osmolaritas dari glukosa darah, inilah yang memicu terjadinya poliuria.

3) Polidipsia

Polidipsia adalah keadaan dimana pasien merasakan haus yang berlebih. Keadaan ini merupakan efek dari polifagia. Glukosa yang terjebak dalam darah menyebabkan tingkat osmolaritas meningkat. Karena glukosa darah perlu diencerkan, inilah yang menyebabkan respon haus ke otak.

Gejala lain yang dirasakan pasien antara lain: kesmutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk jarum, rasa kebas dikulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi lahir lebih dari 4kg (Fatimah, 2015)

2.3.4 Komplikasi

1) Makrovaskular

Terdapat hubungan antara hiperglikemia, resistensi insulin, dan penyakit vaskuler. Pada diabetes tipe 2, adanya resistensi insulin dan hiperglikemia kronik dapat mencetuskan inflamasi, stress oksidatif, dan gangguan availabilitas nitrit oksida endotel vaskuler. Kerusakan endotel akan menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis coroner yang kemudian berujung pada penyakit kardiovaskuler (Decroli, 2019)

Aterosklerosis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas untuk pasien diabetes dengan kontribusi biayanya yang besar. Gambaran klinis dan patologis dari penyakit kardiovaskular pada diabetes umumnya tidak dapat dibedakan dengan individu yang tidak menderita diabetes namun pada usia yang lebih dini dapat menjadi lebih agresif dengan angka kematian yang dua hingga empat kali lebih tinggi pada pasien. Peningkatan resiko penyakit kardiovaskular berlaku untuk penderita diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes menjadi factor resiko terpenting untuk penyakit pembuluh darah perifer dan stroke yang memiliki resiko kematian lebih besar dibandingkan pada pasien nondiabetes (Crandal dan Shamoon, 2020)

2) Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular timbul akibat penyumbatan pada pembuluh darah kecil khususnya kapiler. Hal ini dapat menimbulkan beberapa penyakit diantaranya adalah retinopati diabetika, nefropati diabetika, neuropati diabetika, dan ulkus kaki diabetes.

a. Retinopati Diabetika

Retinopati diabetika merupakan komplikasi mikrovaskular yang sangat umum. Dialami oleh 50% pasien dengan diabetes jangka panjang, walaupun jarang menyebabkan gangguan penglihatan. Terjadinya kehilangan penglihatan akibat retinopati diabetik telah menurun selama beberapa decade terakhir karena control glukosa dan tekanan darah meningkat pada penderita diabetes. Namun, dapat menjadi penyebab utama kebutaan terutama pada penderita dengan control metabolic yang buruk.

Jaringan pembuluh darah dan saraf di retina dipengaruhi oleh hiperglikemia kronis. Perubahan awal termasuk hilangnya sel pendukung pada retina (perisit), penebalan membrane basal, dan perubahan aliran darah retina. Kapiler retina yang rusak mengeluarkan protein, sel darah merah, dan lipid yang menyebabkan edem. Hipoksia retina kronis (akibat oklusi kapiler) meningkatkan neovaskularisasi; pembuluh darah baru tidak normal dan mudah pecah. Pendarahan retina, peradangan, dan jaringan parut yang akhirnya menyebabkan ablasio traksi retina dan hilangnya penglihatan (Crandal dan Shamoon, 2020).

b. Nefropati Diabetika

Nefropati diabetik berkembang selama bertahun – tahun hingga dekade, awalnya tidak menunjukkan adanya tanda – tanda kerusakan sebelum deteksi klinis, selanjutnya berkembang sangat cepat menjadi penyakit ginjal. Secara umum, ciri khas nefropati diabetik adalah perkembangan proteinuria, yang disebabkan oleh perubahan permeabilitas membrane basal glomerulus dan peningkatan tekanan intraglomerulus.

Bukti pertama dari nefropati adalah perkembangan albuminuria, yang awalnya kecil secara kuantitatif (mikroalbuminuria, rasio albumin-kreatinin urin 30 – 300 mg/g) kemudian berkembang menjadi proteinuria, kisaran nefrotik (>2g/ hari). Selama fase mikroalbuminuria, *glomerular filtration rate* (GFR) memburuk seiring dengan peningkatan proteinuria, menyebabkan *end-stage renal disease* (ESRD) 5 hingga 15 tahun setelah adanya eksresi albumin abnormal dideteksi. Perubahan patologis khas nefropati diabetic termasuk peningkatan ketebalan membrane basal glomerulus dan peningkatan akumulasi matrik ekstraseluler yang menyebabkan ekspansi mesangial dan lesi nodular klasik Kimmelstiel-Wilson (Crandal dan Shamoon, 2020).

c. Neuropati Diabetika

Neuropati diabetic merupakan salah satu komplikasi umum yang terjadi pada penderita diabetes, dengan perkiraan prevalensi seumur hidup 50%. Neuropati dapat bermanifestasi dalam berbagai sindrom termasuk radiculopleksopati dan neuropati otonom, bentuk yang paling umum adalah *distal symmetrical polyneuropathy* (DSP). Meskipun dengan tingginya angka prevalensi, tidak ada gejala atau lesi neuropatik spesifik untuk diabetes, perlu diperhatikan pembeda antara penyebab neuropatik diabetes dari penyebab lain (Crandal dan Shamoon, 2020).

Lebih dari setengah penderita DSP mengalami rasa nyeri dan tidak nyaman yang berlokasi pada ekstremitas terutama ekstremitas bawah yaitu jari-jari kaki sampai lutut, simetris kanan dan kiri serta dapat juga dirasakan

pada jari-jari tangan secara simetris pula. Distribusi keluhan menyerupai gambaran kaos kaki dan sarung tangan (*stocking and gloves*) atau dikenal sebagai distal symmetrical polyneuropathy. Distribusi lokasi nyeri yang khas ini terjadi karena lesi saraf perifer terjadi pertama kali pada akson saraf sensoris terpanjang ekstremitas bawah.

d. Ulkus Kaki Diabetes

Ulkus kaki diabetik (UKD) merupakan salah satu komplikasi kronik dari DM2 yang sering ditemui. UKD adalah penyakit pada kaki penderita diabetes dengan karakteristik adanya neuropati sensorik, motorik, otonom dan atau gangguan pembuluh darah tungkai. UKD merupakan salah satu penyebab utama penderita diabetes dirawat di rumah sakit. Ulkus, infeksi, gangren, amputasi, dan kematian merupakan komplikasi yang serius dan memerlukan biaya yang tidak sedikit dan perawatan yang lebih lama. Amputasi merupakan konsekuensi yang serius dari UKD. Sebanyak 14,3% akan meninggal dalam setahun setelah amputasi, dan sebanyak 37% akan meninggal 3 tahun pasca amputasi. Bila dilakukan deteksi dini dan pengobatan yang adekuat akan dapat mengurangi kejadian tindakan amputasi.

Faktor yang berperan pada patogenesis UKD meliputi hiperglikemia kronik, neuropati perifer, keterbatasan sendi dan deformitas. Perubahan fisiologis yang diinduksi oleh hiperglikemia kronik jaringan pada ekstremitas bawah termasuk penurunan potensial pertukaran oksigen dengan membatasi proses pertukaran atau melalui induksi kerusakan pada

sistem saraf otonom yang menyebabkan shunting darah yang kaya oksigen menjauhi permukaan kulit. Sistem saraf dirusak oleh keadaan hiperglikemia melalui berbagai cara sehingga lebih mudah terjadinya cedera pada saraf tersebut. Sedikitnya ada 3 mekanisme kerusakan saraf yang disebabkan oleh hiperglikemia, yaitu efek metabolik, kondisi mekanik, dan efek kompresi kompartemen tungkai bawah. Penurunan kadar oksigen jaringan, yang digabung dengan fungsi saraf sensorik dan motorik yang terganggu bisa menyebabkan UKD (Decroli, 2019).

2.3.5 Diagnosis

Diagnosis diabetes ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium pada kadar glukosa darah. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena (Soelistijo et al, 2015). Pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan kadar glukosa plasma puasa, glukosa plasma sesaat, glukosa darah 2 jam, toleransi glukosa oral, dan HbA1c (Riddle et al, 2018).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

Pemeriksaan	Kadar dalam darah (mg/dL)	Keterangan
Glukosa Plasma Puasa	≥ 126	Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam

Glukosa Plasma	≥ 200 mg/dl	2 - jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
Glukosa Plasma Sewaktu	≥ 200 mg/dl	Disertai keluhan klasik
HbA1c	$\geq 6,5\%$	Menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP)

(Riddle et al, 2018)

Catatan: Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisikondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi.

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa
- c. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- d. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Tabel 2.2 Kadar tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Prediabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	$< 5,7$	< 100	< 140

(Soelistijo et al, 2015)

Pemeriksaan Penyaring dilakukan untuk menegakkan diagnosis Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2) dan prediabetes pada kelompok risiko tinggi yang tidak menunjukkan gejala klasik DM yaitu:

1. Kelompok dengan berat badan lebih (Indeks Massa Tubuh [IMT] ≥ 23 kg/m²) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:

- a. Aktivitas fisik yang kurang.
- b. First-degree relative DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga).
- c. Kelompok ras/etnis tertentu.
- d. Perempuan yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan BBL >4 kg atau mempunyai riwayat diabetes melitus gestasional (DMG).
- e. Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).
- f. HDL < 250 mg/dL.
- g. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
- h. Riwayat prediabetes.
- i. Obesitas berat, akantosis nigrikans.
- j. Riwayat penyakit kardiovaskular.

2. Usia > 45 tahun tanpa faktor risiko di atas

Catatan: Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun, kecuali pada kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun.

Pada keadaan yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan penyaring dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler, diperbolehkan untuk patokan diagnosis DM. Dalam hal ini harus diperhatikan adanya perbedaan hasil pemeriksaan glukosa darah plasma vena dan glukosa darah kapiler seperti pada table berikut.

Tabel 2.3 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100 – 199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100 – 125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90 - 99	≥ 100

(Soelistijo et al, 2015)

3.1 Displidemia dan Diabetes

Pada pasien displidemia dengan diabetes, walaupun dengan control glikemik yang baik abnormalitas pada profil lipid tetap terlihat. Secara spesifik, pasien mengalami peningkatan kadar konsentrasi trigliserida, VLDL dan LDL, dan penurunan kadar konsentrasi HDL-C. Kadar LDL-C umumnya tidak berbeda, namun terdapat peningkatan *small dense* LDL, partikel lipoprotein yang mungkin bersifat pro-aterogenik. Akibatnya terdapat banyak partikel LDL, diikuti oleh peningkatan VLDL dan IDL, menyebabkan peningkatan kadar apolipoprotein B.

Perubahan lipid ini merupakan karakteristik dari perubahan profil lipid yang terlihat pada obesitas dan sindrom metabolic (sindrom resistensi insulin). Karena persentasi yang tinggi dari pasien DM tipe 2 mengalami obesitas, resistensi insulin

dan memiliki sindrom metabolic, tidak mengherankan prevalensi peningkatan trigliserida dan *small dense* LDL serta penurunan HDL-C adalah umum pada pasien dengan DM tipe 2 bahkan ketika pasien memiliki control glikemik yang baik.

3.1.1 Peningkatan Trigliserida

Terdapat beberapa kelainan pada pasien dislipidemi dengan DM tipe 2 dan obesitas. Yang paling terlihat adalah produksi berlebihan dari VLDL oleh hati, yang merupakan penyebab utama naiknya kadar trigliserida dalam serum. Sekresi VLDL dipengaruhi oleh konsentrasi asam lemak yang digunakan untuk sintesis asam lemak pada hati. Banyaknya trigliserida menghambat degradasi intra hepatic dari Apo B-100, menyebabkan meningkatnya pembentukan dan sekresi VLDL. Terdapat 3 sumber utama dari asam lemak pada hati yang memungkinkan untuk diubah pada penderita DM tipe 2.

1. Peningkatan Aliran Asam Lemak dari Jaringan Adiposa ke Hati

Peningkatan massa pada jaringan adiposa, terutama pada jaringan visceral menghasilkan peningkatan aliran asam lemak ke hati. Selain itu, insulin menekan lipolysis trigliserida menjadi asam lemak bebas di jaringan adiposa. Dengan demikian, pada pasien dengan diabetes tidak terkontrol dengan baik karena penurunan insulin atau penurunan aktivitas insulin karena resistensi insulin, penghambatan trigliserida menjadi tumpul dan terdapat peningkatan pemecahan trigliserida yang menyebabkan peningkatan aliran/ feedback asam lemak ke hati.

2. *De Novo Fatty Acid Synthesis*

Penelitian menunjukkan bahwa sintesis asam lemak meningkat dihati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Peningkatan ini dimediasi oleh hyperinsulinemia yang terlihat pada pasien yang resistensi insulin. Walaupun hati resisten terhadap efek insulin pada metabolisme karbohidrat, namun tetap sensitive pada efek insulin dalam merangsang sintesis lipid.

Selain itu, dengan adanya hiperglikemia, glukosa dapat memicu factor transkripsi lain, yaitu *Carbohydrate Responsive Element Binding Protein* (ChREBP) yang juga merangsang transkripsi enzim yang diperlukan untuk sintesis asam lemak.

3. Penyerapan Lipoprotein Kaya Triglicerida oleh Hati

Penelitian menunjukkan peningkatan sintesis asam lemak usus dan peningkatan sekresi dari kilomikron pada model hewan dengan diabetes melitus tipe 2. Peningkatan kilomikron menyebabkan peningkatan pengiriman asam lemak ke hati.

Peningkatan asam lemak hati yang dihasilkan oleh ketiga jalur ini menghasilkan peningkatan sintesis triglicerida di hati dan menghambat degradasi Apo B-100 yang mengakibatkan peningkatan pembentukan dan sekresi VLDL.

Sementara kelebihan produksi lipoprotein kaya triglicerida oleh hati dan usus merupakan contributor utama peningkatan kadar triglicerida serum pada pasien DM tipe 2, ada juga kelainan dalam metabolisme lipoprotein kaya triglicerida ini. Penurunan aktivitas lipoprotein lipase yang merupakan enzim kunci yang memetabolisme lipoprotein kaya triglicerida. Ekspresi lipoprotein lipase

dirangsang oleh insulin dan penurunan aktivitas insulin pada pasien dengan DM tipe 2 mengakibatkan penurunan lipoprotein lipase, yang memainkan peran kunci dalam hidrolisis trigliserida yang terbawa dalam kilomikron dan VLDL.

Pasien DM tipe 2 mengalami peningkatan Apo C-III. Glukosa merangsang dan insulin menekan Apo C-III. Apo C-III adalah penghambat aktivitas lipoprotein lipase dan dengan demikian mengurangi pembersihan lipoprotein kaya trigliserida. Selain itu, Apo C-III juga menghambat serapan sel lipoprotein. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa hilangnya fungsi mutase pada Apo C-III menyebabkan kadar trigliserida serum yang lebih rendah dan penurunan risiko penyakit kardiovaskular.

Menariknya, penghambatan ekspresi Apo C-III menghasilkan penurunan kadar trigliserida serum bahkan pada pasien yang kekurangan lipoprotein lipase, yang menunjukkan bahwa kemampuan Apo C-III untuk memodulasi kadar trigliserida serum tidak hanya bergantung pada pengaturan aktivitas lipoprotein lipase. Jadi pada pasien diabetes, penurunan klirens lipoprotein kaya trigliserida juga berkontribusi pada peningkatan kadar trigliserida serum.

3.1.1 Efek ke HDL dan LDL

Peningkatan kadar lipoprotein kaya trigliserida memiliki efek pada lipoprotein lain. Khususnya, *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) yang memediasi pertukaran trigliserida dari VLDL dan kilomikron yang kaya trigliserida menjadi HDL dan LDL. Peningkatan lipoprotein kaya trigliserida itu sendiri menyebabkan peningkatan pertukaran yang dimediasi CETP, meningkatkan kandungan trigliserida dari HDL dan LDL

Trogliserida pada LDL dan HDL kemudian dihidrolisis oleh lipase hati dan lipoprotein lipase yang mengarah pada produksi LDL padat kecil dan HDL kecil. Khususnya aktivitas lipase hati meningkat pada pasien dengan DM tipe 2, yang juga akan memfasilitasi pembuangan trigliserida dari LDL dan HDL yang menghasilkan partikel protein lipoprotein kecil.

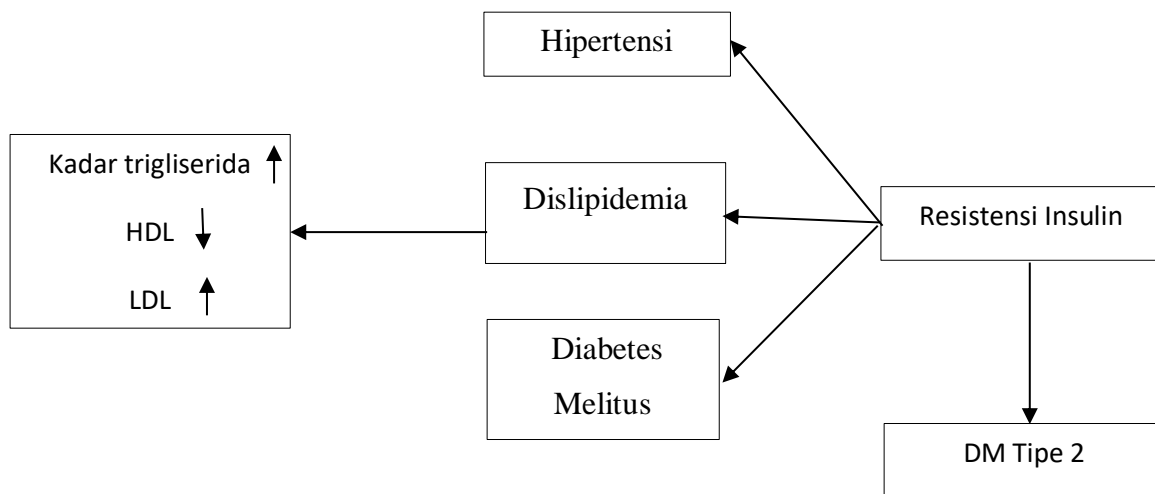
Afinitas Apo A-I untuk partikel HDL kecil berkurang, disosiasi Apo A-I yang pada gilirannya mengarah pada pembersihan dan pemecahan Apo A-I yang dipercepat oleh ginjal. Selain itu, produksi Apo A-I dapat berkurang pada pasien diabetes. Kadar glukosa yang tinggi dapat mengaktifkan ChREBP dan faktor transkripsi ini menghambat ekspresi Apo A-I. Lebih lanjut, insulin menstimulasikan ekspresi Apo A-I dan penurunan aktivitas insulin karena resistensi insulin atau penurunan kadar insulin juga dapat menyebabkan penurunan ekspresi Apo A-I.

Hasil akhirnya adalah tingkat Apo A-I dan HDL-C yang lebih rendah pada pasien dengan DM tipe 2.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Definisi Operasional

3.3.1 Penderita DM tipe 2

DM tipe 2 adalah pasien DM tipe 2 yang dinyatakan menderita DM tipe 2 berdasarkan hasil diagnose dokter dan hasil pemeriksaan gula darah di laboratorium RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sesuai yang tercatat pada rekam medik pasien.

3.3.2 Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi ketika sel – sel tubuh tidak dapat menggunakan gula darah dengan baik karena terganggunya respon sel tubuh terhadap insulin

3.3.3 Trigliserida

Kadar trigliserida adalah kadar konsentrasi trigliserida pasien diabetes melitus tipe 2 sesuai dengan kategori :

1. Normal (<150 mg/dL)
2. Sedikit tinggi (150-199 mg/dL)
3. Tinggi (200-499 mg/dL)
4. Sangat Tinggi (> 500 mg/dL)

3.4. Hipotesis

Pasien penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar profil lipid yang tinggi.