

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik yang telah muncul sebagai masalah kesehatan global yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir. Prevalensi DM di seluruh dunia telah menunjukkan tren peningkatan yang konsisten setiap tahunnya. Menurut data dari Federasi Diabetes Internasional (IDF), prevalensi DM meningkat dari 8,5% pada tahun 2011 menjadi 9,8% pada tahun 2021, dengan proyeksi yang menunjukkan peningkatan menjadi 11,2% pada tahun 2045.(Magliano et al., 2021) Berdasarkan data dari Riskesdas 2018, prevalensi DM di Indonesia sejak tahun 2013 mengalami peningkatan dari 1.5% menjadi 2.0%, dan pada tahun 2023 berdasarkan data dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, mengalami peningkatan menjadi 2.2%.(Tim Penyusun Survei Kesehatan Indonesia 2023, 2023; Tim Riset Kesehatan Dasar 2018, 2019) Penyakit kardiovaskular berkaitan erat dengan diabetes melitus, dimana beberapa faktor dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular seringkali muncul bersamaan pada individu dengan diabetes melitus tipe 2. Faktor-faktor ini termasuk hipertensi, resistensi insulin, hiperglikemia, obesitas, dan dislipidemia. Resistensi insulin mendorong pembentukan plak atheroma, disfungsi diastolik, dan hipertrofi ventrikel. Meningkatnya jumlah penderita DM tipe 2 di Indonesia, menyebabkan peningkatan angka kematian dan kecacatan dari komplikasi makrovaskuler dari gejala aterosklerosis.(Joseph et al., 2022)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) adalah partikel lipoprotein dengan densitas rendah yang mirip dengan LDL, yang terdiri dari trigliserida, ester kolesterol, fosfolipid teroksidasi, serta molekul apolipoprotein B-100 (apoB) yang terikat pada apolipoprotein (a) (apo(a)). Lp(a) berkaitan dengan efek pro-inflamasi, pro-aterosklerotik, dan pro-trombotik, yang dapat mempercepat perkembangan berbagai penyakit kardiovaskular. Partikel Lp(a) mampu menembus barrier endotel, terakumulasi di dinding arteri, dan mendorong pembentukan plak aterosklerotik. Fosfolipid teroksidasi yang dibawa oleh Lp(a) dapat memicu kematian sel makrofag dan berpotensi mengubah lesi aterosklerotik menjadi plak yang tidak stabil. Lp(a) juga turut berperan dalam peradangan dinding pembuluh arteri dengan memfasilitasi perpindahan sel monosit dan aktivasi sel endotel. Penyakit diabetes melitus tipe 2 (DMT2) meningkatkan morbiditas dan mortalitas

penyakit kardiovaskular termasuk komplikasi aterosklerotik. Patogenesis aterosklerosis pada DM2 terutama disebabkan perubahan profil lipid dan lipoprotein. Kadar Lp(a) yang tinggi diketahui merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis.(Di Fusco et al., 2023; Schnitzler et al., 2020)

C-reactive protein (CRP) adalah protein fase akut yang meningkat pada infeksi, kondisi peradangan, dan keganasan. *High sensitivity CRP* (hs-CRP) adalah bentuk CRP yang sangat sensitif. Uji ini dapat mendeteksi peradangan tingkat rendah bahkan tanpa adanya peradangan yang jelas. Kadar hs-CRP normal adalah kurang dari 10 mg/L. Pada kondisi akut, kadar hs-CRP meningkat tajam hingga lebih dari 10 mg/L. Kadar hs-CRP > 1 mg/L diketahui berhubungan dengan risiko ringan penyakit kardiovaskular, sedangkan kadar 1-3 mg/L mewakili risiko sedang dan > 3 mg/L, risiko tinggi.(Ghule et al., 2021) Inflamasi diketahui sebagai salah satu komponen penting yang berkontribusi dalam patogenesis diabetes melitus, dimana terjadi peradangan jaringan yang kronik yang menyebabkan resistensi insulin, gangguan produksi insulin, intoleransi glukosa, sehingga rangkaian kejadian tersebut dapat menyebabkan terjadinya komplikasi jangka panjang dari diabetes.(Rohm et al., 2022)

Jaringan adiposa merupakan organ endokrin aktif yang berperan penting dalam regulasi metabolik dan inflamasi. Pada obesitas, terutama obesitas sentral, terjadi disfungsi adiposit peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa, yang berasosiasi dengan peningkatan produksi mediator proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6). IL-6 merupakan mediator utama yang berperan dalam merangsang sintesis C-reactive protein di hepar, sehingga peningkatan adipositas sering dikaitkan dengan inflamasi sistemik derajat rendah yang dapat tercermin melalui peningkatan kadar hs-CRP. Inflamasi kronik terkait obesitas ini telah dilaporkan berhubungan dengan resistensi insulin dan gangguan homeostasis metabolik pada diabetes melitus tipe 2.(Hotamisligil, 2006; Shoelson, 2006)

Body mass index (BMI) merupakan indikator antropometri yang paling luas digunakan untuk menilai status gizi, namun memiliki keterbatasan karena tidak mampu menggambarkan distribusi lemak tubuh, khususnya akumulasi lemak visceral. Lemak visceral diketahui memiliki aktivitas metabolik yang lebih tinggi dan menunjukkan hubungan yang lebih kuat dengan gangguan metabolik dan risiko kardiovaskular dibandingkan lemak subkutan. *Waist-to-height ratio* (WHtR) merupakan indikator obesitas sentral yang sederhana dan telah banyak dilaporkan

memiliki kemampuan yang baik dalam mengidentifikasi risiko kardiometabolik, serta dalam beberapa studi menunjukkan performa yang sebanding atau lebih baik dibandingkan BMI. Oleh karena itu, WHtR dianggap lebih representatif dalam menilai risiko metabolik yang berkaitan dengan distribusi lemak tubuh. (Ashwell et al., 2012; Browning et al., 2010)

Penelitian mengenai peran inflamasi sistemik dan lipoprotein(a) sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular telah banyak dilaporkan, namun sebagian besar penelitian tersebut berfokus pada hubungan biomarker tersebut dengan kejadian kardiovaskular sebagai luaran klinis. Penelitian sebelumnya di *United States of America* (USA) dan Malaysia menunjukkan bahwa kombinasi peningkatan Lp(a) dan hs-CRP berkaitan dengan peningkatan risiko kardiovaskular yang signifikan, namun peningkatan salah satunya biomarker baik Lp(a) maupun hs-CRP tidak berkaitan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. (Shahid et al., 2011; Zhang et al., 2021) Penelitian lainnya di Saudi Arabia juga menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar hs-CRP dan Lp(a) yang lebih tinggi dibandingkan dengan dewasa sehat. (Habib, 2013) Penelitian yang secara bersamaan mengevaluasi profil lipid, lipoprotein(a), dan indikator adipositas dalam kaitannya dengan inflamasi sistemik masih relatif terbatas, khususnya pada populasi diabetes melitus tipe 2 di Asia. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian yang dapat dirumuskan berdasarkan latar belakang adalah sebagai berikut: bagaimana analisis hubungan adipositas, profil lipid, dan lipoprotein(a) sebagai faktor determinan terhadap kadar *high sensitivity C-reactive protein* pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuinya analisis hubungan antara profil lipid, lipoprotein(a), dan indikator adipositas yang meliputi *body mass index* (BMI) dan *waist-to-height ratio* (WHtR) dengan kadar *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), serta mengevaluasi kemampuan diskriminatif indikator adipositas dan parameter lipid

dalam mengidentifikasi inflamasi sistemik pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuainya kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* kolesterol (LDL-C), *high-density lipoprotein* kolesterol (HDL-C), trigliserida, dan lipoprotein(a) serum pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
2. Diketuainya kadar hs-CRP serum pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
3. Diketuainya indikator adipositas yang meliputi BMI, dan WHtR pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
4. Diketuainya analisis hubungan antara masing-masing komponen profil lipid dengan kadar hs-CRP pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
5. Diketuainya analisis hubungan antara kadar lipoprotein(a) dengan kadar hs-CRP pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
6. Diketuainya analisis hubungan antara indikator adipositas (BMI dan WHtR) dengan kadar hs-CRP pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
7. Diketuainya evaluasi dan perbandingan kemampuan diskriminatif indikator adipositas dan parameter lipid dalam mengidentifikasi subjek dengan hs-CRP tinggi.

1.4 Hipotesis Penelitian

- Terdapat hubungan antara indikator adipositas, profil lipid, dan lipoprotein(a) dengan kadar hs-CRP pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2.
- Indikator adipositas diduga memiliki kemampuan diskriminatif yang lebih baik dalam mengidentifikasi subjek dengan hs-CRP tinggi dibandingkan dengan parameter lipid dan lipoprotein(a).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Aspek Pengembangan Ilmu

Menambah wawasan dalam memahami keterkaitan antara adipositas, profil lipid, lipoprotein(a), dan inflamasi sistemik pada diabetes melitus tipe 2.

Dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya dalam mengkaji mekanisme biologis yang mendasari hubungan gangguan metabolik dan inflamasi sistemik pada diabetes melitus tipe 2.

1.5.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi klinisi dalam menilai risiko inflamasi sistemik pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, sebagai dasar pertimbangan dalam pengambilan keputusan klinis terkait pemantauan dan pengelolaan faktor-faktor yang berhubungan dengan inflamasi sistemik.

1.6 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia, suatu kondisi fisiologis abnormal yang diwakili oleh peningkatan kadar glukosa darah secara terus menerus. Hiperglikemia terjadi akibat anomali sekresi insulin atau kerja insulin atau keduanya dan bermanifestasi secara kronis dan heterogen sebagai disfungsi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.(Banday et al., 2020)

Penderita DM secara global sebanyak 1 dari 11 orang dewasa, 90% diantaranya merupakan DM tipe 2 yang memiliki prevalensi sekitar 9% dari total populasi Amerika Serikat, dan sekitar 25% berusia di atas 65 tahun.(Sapra and Bhandari, 2024) Pada tahun 2021, prevalensi DM berdasarkan usia di India dilaporkan sebesar 10,6%, yang mencakup 41% dari populasi orang dewasa di seluruh dunia yang terkena kondisi ini.(Ke et al., 2022)

Prevalensi DM diperkirakan akan meningkat dari 415 menjadi 642 juta pada tahun 2040, dengan peningkatan paling signifikan pada populasi transisi dari negara berpendapatan rendah ke menengah. Kejadian DM tipe 2 bervariasi berdasarkan etnis dan 2 hingga 6 kali lebih banyak terjadi pada orang kulit hitam, penduduk asli Amerika, Indian, dan Amerika Hispanik dibandingkan dengan orang kulit putih.(Sapra and Bhandari, 2024) Besarnya beban DM di India dan Cina dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk perilaku, kondisi geografis, sosial ekonomi, dan budaya yang khas di masing-masing negara.(Ke et al., 2022)

Klasifikasi diabetes melitus yang saat ini digunakan didasarkan pada etiologi dan patogenesis penyakit dan berguna dalam penilaian klinis penyakit

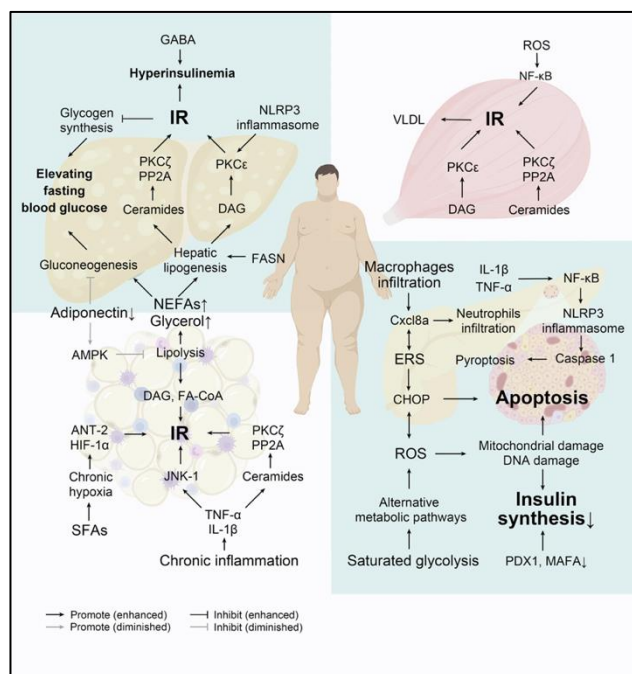
dan untuk menentukan terapi yang diperlukan. Menurut klasifikasi ini, diabetes melitus dapat dibagi menjadi empat jenis atau kategori utama yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus yang disebabkan atau terkait dengan kondisi spesifik tertentu, patologi, dan/atau gangguan.(Banday et al., 2020)

Diabetes melitus tipe 2 juga dikenal sebagai non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) atau diabetes onset dewasa, terjadi sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes.(Banday et al., 2020) Diabetes melitus tipe 2 mencakup spektrum kondisi yang luas, mulai dari resistensi insulin yang dominan dengan defisiensi insulin relatif hingga gangguan sekresi insulin yang berat yang disertai resistensi insulin, serta sering berhubungan dengan kelainan lain seperti sindrom metabolik.(Petersmann et al., 2018)

Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan faktor penting dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2. Insulin disekresikan oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi glukosa arteri. Pelepasan insulin fase pertama memuncak pada 2-4 menit setelah peningkatan awal kadar glukosa arteri dan turun tajam dalam 10-15 menit, sedangkan pelepasan insulin fase kedua lebih bertahap, mencapai keadaan stabil pada 2-3 jam setelah peningkatan awal kadar glukosa arteri. Pada kondisi resistensi insulin, sel β dirangsang untuk mengeluarkan lebih banyak insulin daripada pada kondisi sensitivitas insulin normal. Sekresi insulin yang tidak mencukupi, terutama dengan adanya resistensi insulin, glukolipotoksitas, dan peradangan terkait obesitas, menyebabkan hiperglikemia dan, akhirnya terjadi diabetes melitus tipe 2.(Ke et al., 2022)

Patofisiologi diabetes melitus menggambarkan gangguan fungsi loop umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara tidak normal. Resistensi insulin mengacu pada penurunan respon metabolik sel yang responsif insulin terhadap insulin atau pada tingkat sistemik, gangguan/respon yang lebih rendah terhadap sirkulasi insulin oleh kadar glukosa darah. Ada tiga kategori luas resistensi insulin atau kondisi kekurangan insulin: (1) berkurangnya sekresi insulin oleh sel-sel; (2) antagonis insulin dalam plasma, karena hormon kontra-regulasi atau badan non-hormonal yang mengganggu reseptor atau pensinyalan insulin; dan (3) gangguan respon insulin pada jaringan target. Tindakan insulin dipengaruhi oleh interaksi molekul tambahan termasuk hormon pertumbuhan dan IGF-1

dalam keadaan makan. Saat berpuasa, respon insulin dikurangi oleh glukagon, glukokortikoid dan katekolamin untuk mencegah hipoglikemia yang diinduksi insulin. Rasio insulin/glukagon memainkan peran utama dalam regulasi ini, karena menentukan tingkat relatif fosforilasi enzim dalam jalur pensinyalan regulasi. Sementara katekolamin meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis, glukokortikoid meningkatkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Oleh karena itu, sekresi hormon yang berlebihan bertanggung jawab untuk menginduksi resistensi insulin. Ada tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang berperan utama dalam proses respon insulin di jaringan target yaitu otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Tindakan insulin yang rusak dalam jaringan tersebut sering mendahului perkembangan resistensi insulin sistemik, sehingga secara progresif menyebabkan diabetes melitus tipe 2. (Galicia-Garcia et al., 2020)



Gambar 1. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2
(Lu et al., 2024)

Resistensi insulin disebabkan kelebihan asam lemak dan sitokin proinflamasi, yang menyebabkan gangguan transportasi glukosa dan meningkatkan pemecahan lemak. Karena ada respon atau produksi insulin yang tidak adekuat, tubuh merespon dengan meningkatkan glukagon secara tidak tepat, sehingga berkontribusi lebih lanjut terhadap hiperglikemia. Sementara resistensi insulin adalah komponen dari diabetes melitus tipe 2,

penyakit ini terjadi ketika pasien memiliki produksi insulin yang tidak memadai untuk mengkompensasi resistensi insulin. Hiperglikemia kronis juga menyebabkan glikasi protein dan lipid nonenzimatik. Tingkat ini dapat diukur melalui tes glikasi hemoglobin (HbA1c). Glikasi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil di retina, ginjal, dan saraf tepi. Kadar glukosa yang lebih tinggi mempercepat proses tersebut. (Sapra and Bhandari, 2024)

Diabetes melitus ditandai dengan patogenesis yang kompleks dan presentasi bervariasi. Pada anamnesis, penting untuk ditanyakan mengenai riwayat keluarga, penyakit autoimun, dan kondisi yang berkaitan dengan resistensi insulin. Penyakit ini biasanya asimtomatik, namun jika bergejala, pasien umumnya datang dengan keluhan poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan. (Banday et al., 2020; Sapra and Bhandari, 2024) secara umum, tanda dan gejala diabetes melitus dapat dilihat pada tabel 1 (Afroj A. Shaikh et al., 2022).

Tabel 1. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

Tanda	Gejala
Kelaparan berlebihan (polifagia)	Kulit dan mulut kering
Haus berlebihan (polidipsia)	Sakit kaki
Sering buang air kecil (poliuria)	Infeksi jamur
Infeksi kelamin dan kulit	Penyembuhan luka yang lambat
Acanthosis nigricans	Kelelahan
Penurunan berat badan	Mual
Sakit perut	Dehidrasi
Sakit kepala	Muntah
Wajah memerah	Penglihatan buram

Penegakkan diagnosis DM berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Untuk glukosa plasma puasa, sampel darah diambil setelah puasa 8 jam semalaman. Pada tes toleransi glukosa oral (TTGO), kadar glukosa plasma diukur sebelum dan 2 jam setelah mengonsumsi 75 gram glukosa. Tes *glycated hemoglobin* (HbA1c) memberikan rata-rata glukosa darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir. Kriteria diagnosis DM terlampir pada tabel 2 (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024; Tim Penyusun Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2, 2021).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam,
atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram,
atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl disertai adanya keluhan klasik atau krisis hiperglikemia,
atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial Assay</i> (DCCT).

Komplikasi yang terjadi pada DM dibagi menjadi 2 yaitu akut dan kronik. Berikut ini merupakan komplikasi dari DM (Serbis et al., 2021).

Tabel 3. Komplikasi diabetes melitus

Akut	Kronik
Diabetes dapat menyebabkan ketoasidosis diabetik, yaitu kondisi di mana tubuh tidak mampu menggunakan gula sebagai sumber energi. Jika tidak segera ditangani, komplikasi ini dapat menyebabkan sesak napas, koma, dehidrasi, bahkan kematian.	Mikrovaskular Retinopati diabetik: Diabetes dapat merusak pembuluh darah di mata, yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Neuropati diabetik: Diabetes dapat menyebabkan kerusakan saraf, terutama di tangan dan kaki, yang dapat menyebabkan luka dan amputasi. Nefropati diabetik: Diabetes dapat menyebabkan gangguan ginjal. Disfungsi ereksi: Diabetes dapat menyebabkan disfungsi ereksi atau impotensi pada pria. Makrovaskular Penyakit kardiovaskular: Diabetes dapat menyebabkan penyakit jantung dan pembuluh darah, seperti aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Hipertensi

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 sebagai berikut: (1) Untuk mencapai dan mempertahankan kadar glikemik mendekati normal dengan episode hipoglikemik minimal; (2) Untuk meningkatkan berat badan, sensitivitas insulin dan kemungkinan sekresi insulin, untuk mencapai kontrol glikemik yang lebih baik dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan; (3) Untuk mengidentifikasi dan mengelola penyakit secara tepat waktu dan, jika perlu, komorbiditas dan komplikasi seperti hipertensi, dislipidemia, steatosis hati, nefropati, dan retinopati; dan (4) Untuk mencegah atau menunda, sebanyak mungkin, komplikasi makrovaskular diabetes melitus tipe 2, seperti penyakit kardiovaskular dan stroke. Tujuan tersebut dapat dicapai melalui keberhasilan penerapan tindakan nonfarmakologis dan farmakologis. Dalam kasus ekstrim, intervensi bedah harus dipertimbangkan.(Serbis et al., 2021)

1.7 Profil Lipid

Kolesterol total merupakan komponen utama dalam pemeriksaan profil lipid standar yang menggambarkan jumlah keseluruhan kolesterol dalam sirkulasi darah. Parameter ini mencakup kolesterol bebas dan ester kolesterol yang diangkut oleh berbagai lipoprotein, terutama *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), dan *very low-density lipoprotein* (VLDL). Pemeriksaan kolesterol total dapat dilakukan pada kondisi puasa maupun non-puasa dan berperan sebagai alat skrining dasar untuk menilai kesehatan kardiovaskular serta stratifikasi risiko dalam praktik klinis. Kadar kolesterol total yang meningkat, umumnya di atas 200 mg/dL, sering dikaitkan dengan proses aterosklerosis yang berkembang secara progresif dari waktu ke waktu.(Chen et al., 2024; Pancholia et al., 2024)

Kolesterol LDL yang dikenal luas sebagai “kolesterol jahat”, merupakan pembawa utama kolesterol dari hati ke jaringan perifer. Akumulasi LDL yang berlebihan di dinding arteri memicu pembentukan plak aterosklerotik, sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Selain kadar absolutnya, variasi ukuran dan densitas partikel LDL memiliki nilai prognostik tambahan, di mana *small dense* LDL diketahui lebih aterogenik. Pada kondisi tertentu seperti hipertrigliseridemia, pengukuran LDL secara langsung lebih disarankan dibandingkan perhitungan estimasi untuk meningkatkan akurasi dalam pengambilan keputusan terapi.(Arrobas Velilla et al., 2023; Chen et al., 2024; Pancholia et al., 2024)

Kolesterol HDL, yang sering disebut sebagai “kolesterol baik”, memiliki peran protektif penting melalui mekanisme *reverse cholesterol transport*. HDL memfasilitasi pengangkutan kolesterol berlebih dari makrofag di dinding pembuluh darah dan sel perifer kembali ke hati untuk diekskresikan melalui empedu atau digunakan kembali. Kadar HDL yang rendah, yaitu kurang dari 40 mg/dL pada laki-laki dan kurang dari 50 mg/dL pada perempuan, berhubungan secara independen dengan peningkatan morbiditas kardiovaskular. Sebaliknya, kadar HDL yang tinggi (≥ 60 mg/dL) dikaitkan dengan efek antiinflamasi, antioksidan, dan antitrombotik, sehingga menjadikannya salah satu target penting dalam penatalaksanaan dislipidemia. (Arrobas Velilla et al., 2023; Chen et al., 2024; Pancholia et al., 2024)

Trigliserida merupakan bentuk lipid yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah dan terutama dibawa oleh partikel VLDL yang disintesis di hati. Setelah dilepaskan ke sirkulasi, trigliserida dihidrolisis oleh lipoprotein lipase untuk menyediakan asam lemak sebagai sumber energi bagi jaringan adiposa dan otot. Kadar trigliserida puasa yang melebihi 150 mg/dL mencerminkan peningkatan risiko kardiometabolik dan kerentanan terhadap pankreatitis. Kondisi ini sering berasosiasi dengan resistensi insulin, kadar HDL yang rendah, serta dominasi partikel LDL kecil dan padat, yang bersama-sama membentuk triad dislipidemia aterogenik khas pada sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2. (Chen et al., 2024; Pancholia et al., 2024)

Metabolisme lipid eksogen dimulai dari lemak makanan yang diserap di usus halus dan dibentuk menjadi kilomikron di dalam enterosit. Kilomikron kemudian masuk ke sirkulasi melalui sistem limfatik, dan setelah mencapai aliran darah, trigliserida di dalamnya mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL). Proses ini memungkinkan asam lemak bebas diambil oleh jaringan perifer, terutama jaringan adiposa dan otot, untuk digunakan atau disimpan sebagai sumber energi. (Berberich and Hegele, 2022; Reinalda et al., 2025)

Sebaliknya, metabolisme lipid endogen melibatkan sekresi VLDL oleh hati. Trigliserida dalam VLDL secara bertahap dihidrolisis oleh LPL, menghasilkan *intermediate-density lipoprotein* (IDL) dan selanjutnya LDL. LDL kemudian dibersihkan dari sirkulasi terutama melalui reseptor LDL di hati. Selain itu, *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) berperan dalam pertukaran

lipid antara HDL dan lipoprotein yang mengandung apolipoprotein B, seperti VLDL dan LDL.(Berberich and Hegele, 2022; Reinalda et al., 2025)

Proses *reverse cholesterol transport* dimediasi oleh HDL, yang mengambil kolesterol berlebih dari jaringan perifer melalui transporter *ATP-binding cassette A1* (ABCA1). Kolesterol tersebut kemudian diesterifikasi oleh enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan diangkut kembali ke hati melalui *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) untuk selanjutnya diekskresikan melalui empedu.(Berberich and Hegele, 2022; Reinalda et al., 2025)

Dislipidemia pada diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) ditandai oleh kombinasi hipertrigliseridemia, kadar kolesterol HDL yang rendah, serta dominasi partikel LDL kecil dan padat (small dense LDL), yang secara bermakna meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik hingga dua sampai tiga kali lipat. Kondisi ini terutama dipicu oleh resistensi insulin, yang menyebabkan peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati. Akibatnya, terjadi peningkatan sintesis dan sekresi very low-density lipoprotein (VLDL), disertai gangguan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) yang berperan dalam pembersihan trigliserida dari sirkulasi. Secara epidemiologis, dislipidemia ditemukan pada lebih dari 80–90% populasi DM tipe 2 dan sering muncul bersamaan dengan kontrol glikemik yang buruk serta obesitas.

Resistensi insulin pada jaringan adiposa meningkatkan proses lipolisis, sehingga aliran asam lemak bebas ke hati bertambah dan mendorong produksi trigliserida dalam very low-density lipoprotein (VLDL) secara berlebihan. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) kemudian memediasi transfer trigliserida ke partikel LDL dan HDL, yang menghasilkan LDL kecil dan padat yang bersifat aterogenik serta HDL yang disfungsi dengan kemampuan efluks kolesterol yang menurun. Hiperglikemia dan proses inflamasi memperberat keadaan ini melalui pembentukan advanced glycation end products (AGEs) dan reactive oxygen species (ROS), yang selanjutnya mendorong oksidasi lipid dan disfungsi endotel.(Drexel et al., 2025; Lu et al., 2024; Reinalda et al., 2025)

1.8 Lipoprotein(a)

Kare Berg, seorang ilmuwan genetika, tahun 1963 merupakan peneliti yang pertama kali menemukan keberadaan suatu lipoprotein spesifik di dalam

darah manusia yang dinamai dengan Lipoprotein(a) (Lp(a)). Lp(a) merupakan salah satu fraksi lipoprotein yang disintesis di hati dan terdiri atas molekul apolipoprotein B yang berikatan kovalen dengan apolipoprotein(a). Peningkatan kadar Lp(a) plasma diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular karena aktivasi proses aterosklerosis dan trombosis oleh Lp(a). (Schmidt et al., 2016)

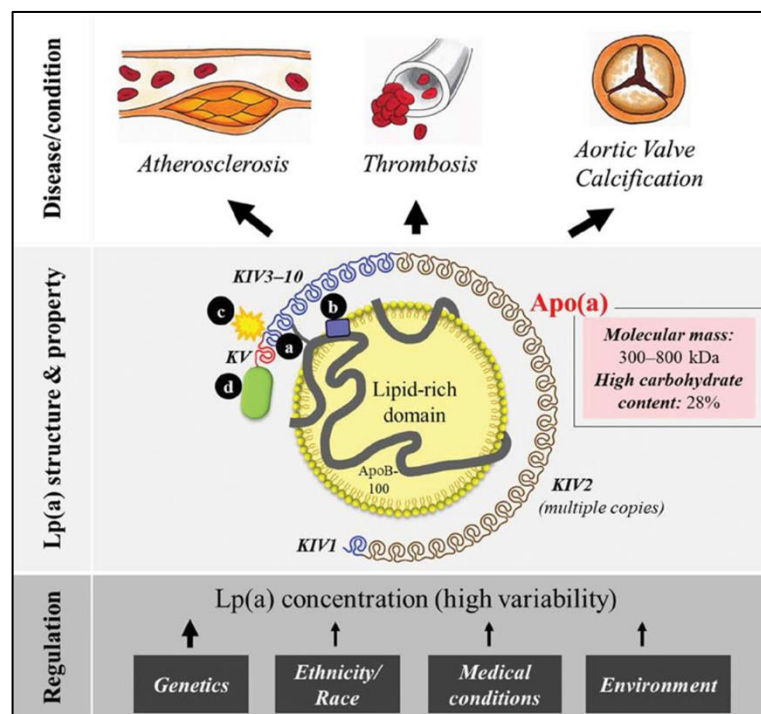
Lipoprotein(a) mengandung satu molekul apolipoprotein B dan dua molekul apo(a). Struktur apolipoprotein B dari Lp(a) memiliki kemiripan dengan molekul LDL dalam hal komposisi inti lemak yaitu terdiri dari kolesterol bebas, ester kolesterol, fosfolipid dan trigliserida. Sedangkan struktur apo(a) dari Lp(a) merupakan suatu glikoprotein berukuran besar (236 – 225 Å) dengan densitas tinggi (1.05 – 1.08 g/L) yang komposisinya mirip dengan struktur plasminogen yang merupakan suatu pro-enzim system fibrinolysis. Bila plasminogen teraktivasi, maka plasminogen akan berubah menjadi plasmin yang merupakan enzim yang aktif memecah fibrin dalam proses fibrinolisis. (Z. Wang et al., 2024)

Lipoprotein(a) yang terdapat dalam sirkulasi darah disintesis di hati sebagai suatu lipoprotein tersendiri dan bukan merupakan hasil katabolisme dari *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL) maupun kilomikron. Hati merupakan tempat sintesis Lp(a) yang utama. Setelah disintesis, Lp(a) akan disekresikan ke dalam sirkulasi. Faktor-faktor yang mempengaruhi sintesis, pengaturan, katabolisme dan eksresi dari Lp(a) sampai sekarang masih belum diketahui sepenuhnya. Namun dari penelitian observasional yang telah dilakukan diketahui bahwa ginjal memegang peranan penting dalam eksresi Lp(a) sehingga penderita gangguan fungsi ginjal yang berat dapat mengalami peningkatan kadar Lp(a) plasma. (Habib, 2013)

Kadar Lp(a) dalam plasma dapat bervariasi antar individu dan khususnya antar kelompok etnis karena ditentukan secara genetik, diturunkan melalui autosomal dominan. Lp(a) plasma hampir seluruhnya dikontrol oleh gen apo(a) yang terletak pada kromosom 6q2.2 – q2.7. Hal ini membuat molekul apo(a) dari Lp(a) memiliki derajat variasi rantai polipeptida yang tinggi dan membuat struktur dari Lp(a) sangat heterogen. Secara laboratoris, kadar Lp(a) plasma digolongkan atas: 1) Normal bila kadar < 20 mg/dL, 2) borderline: kadar antara 20 – 30 mg/dL, dan 3) tinggi bila kadar > 30 mg/dL. Walaupun kadar Lp(a) hampir seluruhnya ditentukan secara genetik, beberapa faktor telah diketahui dapat mempengaruhi kadar Lp(a). Faktor-faktor yang dapat meningkatkan

kadar Lp(a) plasma adalah: diet kaya asam lemak jenuh, paska olah raga berat, pemberian hormon pertumbuhan, adanya kondisi inflamasi kronik atau berat, dan gagal ginjal. (Habib, 2013)

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa kadar Lp(a) plasma berhubungan dengan proses aterosklerosis dan thrombosis di dalam pembuluh darah. Kemiripan struktur Lp(a) dengan struktur kolesterol LDL dan plasminogen diduga mendasari hal ini. Lp(a) yang mengalami oksidasi akan masuk melewati endotel pembuluh darah akibat stress oksidatif dan kondisi hiperkolesterolemia yang selanjutnya akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag ini kemudian berubah menjadi sel busa (foam cell) di subendotel pembuluh darah yang merupakan cikal bakal terbentuknya plak aterosklerosis. Penemuan awal Mc Lean dkk tahun 1987 menunjukkan bahwa struktur Lp(a) sangat homolog dengan struktur plasminogen memperkuat dugaan bahwa Lp(a) merupakan suatu faktor yang terkait dengan kejadian trombogenik. Oleh karena Lp(a) berperan dalam proses aterosklerosis dan trombosis, maka Lp(a) berperan sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. (Reyes-Soffer et al., 2022)



Gambar 2. Struktur, regulasi, dan hubungan dengan penyakit (Reyes-Soffer et al., 2022)

Lipoprotein(a) memiliki peran yang kompleks pada diabetes melitus tipe 2. Lipoprotein(a) sering dianggap sebagai faktor risiko independen terhadap komplikasi kardiovaskular, meskipun keterkaitannya dengan kejadian diabetes masih sering diperdebatkan. Peningkatan Lp(a) dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap penyakit jantung iskemik, nefropati diabetik, dan kejadian stroke berulang pada pasien DM tipe 2. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa Lp(a) berkontribusi sebagai faktor risiko residual kardiovaskular walaupun kadar LDL kolesterol telah terkontrol dengan baik. (Cheng et al., 2025; Li and Xu, 2025; Toro et al., 2015)

Kadar Lp(a) yang tinggi merupakan prediktor independen terhadap penyakit jantung iskemik, serta berhubungan dengan aterosklerosis arteri karotis dan kejadian makrovaskular pada pasien DM tipe 2. Ambang batas kadar Lp(a) yang dianggap berisiko dilaporkan lebih rendah pada pasien DM tipe 2 dibandingkan pada populasi non-diabetes. (Yu et al., 2023; Zhang et al., 2025)

1.9 Adipositas

Adipositas merujuk pada jumlah dan distribusi lemak tubuh, yang sering kali dipahami sebagai kelebihan atau disfungsi jaringan adiposa yang menimbulkan risiko kesehatan, melampaui penilaian sederhana berdasarkan *body mass index* (BMI). Kondisi ini melibatkan pembesaran patologis adiposit, terutama pada jaringan lemak visceral, yang berujung pada terjadinya hipoksia, peradangan, dan lipotoksitas. (Perdomo et al., 2023; Rubino et al., 2025)

Metode yang umum digunakan untuk menilai adipositas meliputi indeks antropometri seperti *body mass index* (BMI), lingkaran pinggang, dan rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan (*waist-to-height ratio*/WHtR), serta indeks yang lebih baru seperti *relative fat mass* (RFM), *body roundness index* (BRI), dan *visceral adiposity index* (VAI). Teknik penilaian yang lebih lanjut mencakup *bioelectrical impedance analysis* (BIA), *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), ultrasonografi, *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance imaging* (MRI), dengan CT dan MRI dianggap sebagai baku emas untuk kuantifikasi jaringan adiposa visceral (*visceral adipose tissue*/VAT). Metode-metode tersebut menunjukkan keunggulan dibandingkan BMI karena mampu menggambarkan adipositas sentral dan risiko metabolik secara lebih akurat. (McGraw et al., 2022; Suthahar et al., 2022; Wang et al., 2025)

Adipositas berperan dalam terjadinya diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme resistensi insulin yang dipicu oleh penimbunan lemak ektopik, lipotoksisitas, serta proses inflamasi yang mengganggu jalur pensinyalan insulin di hati, otot, dan pankreas. Indeks adipositas sentral menunjukkan hubungan linear yang kuat dengan risiko diabetes melitus tipe 2, terlepas dari total massa lemak tubuh. Individu dengan pradiabetes atau diabetes melitus tipe 2 umumnya memiliki proporsi lemak trunkal atau android yang lebih tinggi. Penurunan berat badan dapat membalikkan proses ini dengan memperbaiki fungsi jaringan adiposa. (Huang et al., 2023; Klein et al., 2022; Ruze et al., 2023)

1.10 High Sensitivity C-Reactive Protein

C-reactive protein (CRP) merupakan protein terutama diproduksi di hepar yang kadarnya pada serum dapat meningkat, tidak hanya pada respon inflamasi akut, melainkan juga pada respon inflamasi kronik. Konsentrasi serum CRP meningkat secara signifikan pada kasus peradangan menular dan noninfeksi yang disebabkan oleh kerusakan jaringan, nekrosis, dan adanya tumor ganas. (Saquib Abullais et al., 2023)

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) merupakan molekul yang sama dengan CRP. Perbedaan antara CRP dan hs-CRP adalah pada sensitivitas analitiknya dimana hs-CRP dapat mengukur kadar CRP yang sangat rendah. Teknik pengukuran CRP yang lebih sensitif dikembangkan menggunakan ultrasensitive ELISA atau *particle-enhanced techniques* dan diberi nama "*high sensitivity*" atau "*highly sensitive*" CRP pada pertengahan 1990an. Batas deteksi teknik ini adalah di bawah 0,2 mg/L, dapat disimpulkan hs-CRP dapat mengukur kadar CRP yang rendah pada orang sehat. Marker ini telah digunakan untuk mengevaluasi peradangan sistemik dan penanda prognosis diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular. (Banait et al., 2022)

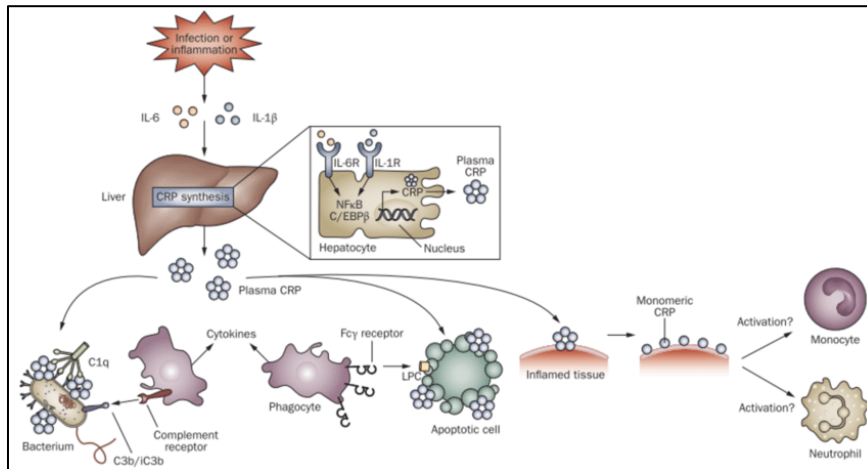
Selain sebagai penanda inflamasi sistemik, hs-CRP memiliki hubungan erat dengan berbagai biomarker metabolik dan kardiometabolik. Peningkatan hs-CRP dilaporkan berkorelasi positif dengan indeks adipositas (seperti BMI dan obesitas sentral), dislipidemia, gangguan metabolisme glukosa, serta peningkatan sitokin proinflamasi lain seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α). Serum uric acid juga dilaporkan berhubungan signifikan dengan kadar hs-CRP dan mencerminkan keadaan mikroinflamasi sistemik. (Koziarska-Rościszewska et al., 2021; Kurniawan et al., 2023)

C-reactive protein (CRP) merupakan protein pentamerik berbentuk cincin yang ditemukan dalam plasma darah, dengan konsentrasi meningkat dalam sirkulasi sebagai respon terhadap peradangan. *C-reactive protein* adalah anggota keluarga pentraxins kecil. Polipeptida yang dikodekan oleh gen ini memiliki 224 asam amino. Protein lengkap, terdiri dari lima monomer, memiliki massa total sekitar 120.000 Da. Ketika berada dalam sirkulasi, CRP berkumpul menjadi struktur pentamerik stabil dengan bentuk discoid. (Ansar and Ghosh, 2013)

Fungsi dari CRP ialah merupakan protein plasma pengikat ligan bergantung pada kalsium yang penting untuk respons imunologis. Protein ini memainkan peran penting dalam mengopsonisasi patogen dan mengaktifasi reaksi komplemen, yang mengarah pada pembersihan patogen dari tubuh. (Zhou et al., 2024)

C-reactive protein termasuk dalam keluarga protein pentraxin dan diekspresikan oleh hepatosit sebagai respons dan meningkat setelah sekresi interleukin-6 (IL-6) dan pada tingkat lebih rendah oleh IL-1 β dan faktor nekrosis tumor tingkat α (TNF- α) oleh makrofag dan sel T. Jaringan adiposa visceral juga melepaskan sitokin proinflamasi selama proses inflamasi dan berkontribusi untuk meningkatkan kadar CRP serum dengan meningkatkan sinyal. Dalam keadaan ini, jaringan adiposa, sebagai jaringan endokrin, berperan penting sebagai imunomodulator. Jaringan adiposa melepaskan sitokin pleiotropik inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan resistin yang menyimpulkan bahwa peradangan kronis mungkin menjadi komponen dari obesitas. (Zhou et al., 2024)

Kadar CRP membantu memprediksi risiko berkembangnya penyakit kardiovaskular di sel otot polos arteri koroner sebagai respons terhadap sitokin inflamasi. Peran fisiologisnya adalah mengikat lisofosfatidilkolin yang diekspresikan pada permukaan sel mati atau rusak (dan beberapa jenis bakteri) untuk mengaktifkan sistem komplemen melalui C1q. Berdasarkan kepustakaan, diabetes melitus dapat meningkatkan kadar hs-CRP. Kondisi low grade inflammation terjadi pada DM terutama pada jaringan adiposa. (Ong, 2021)

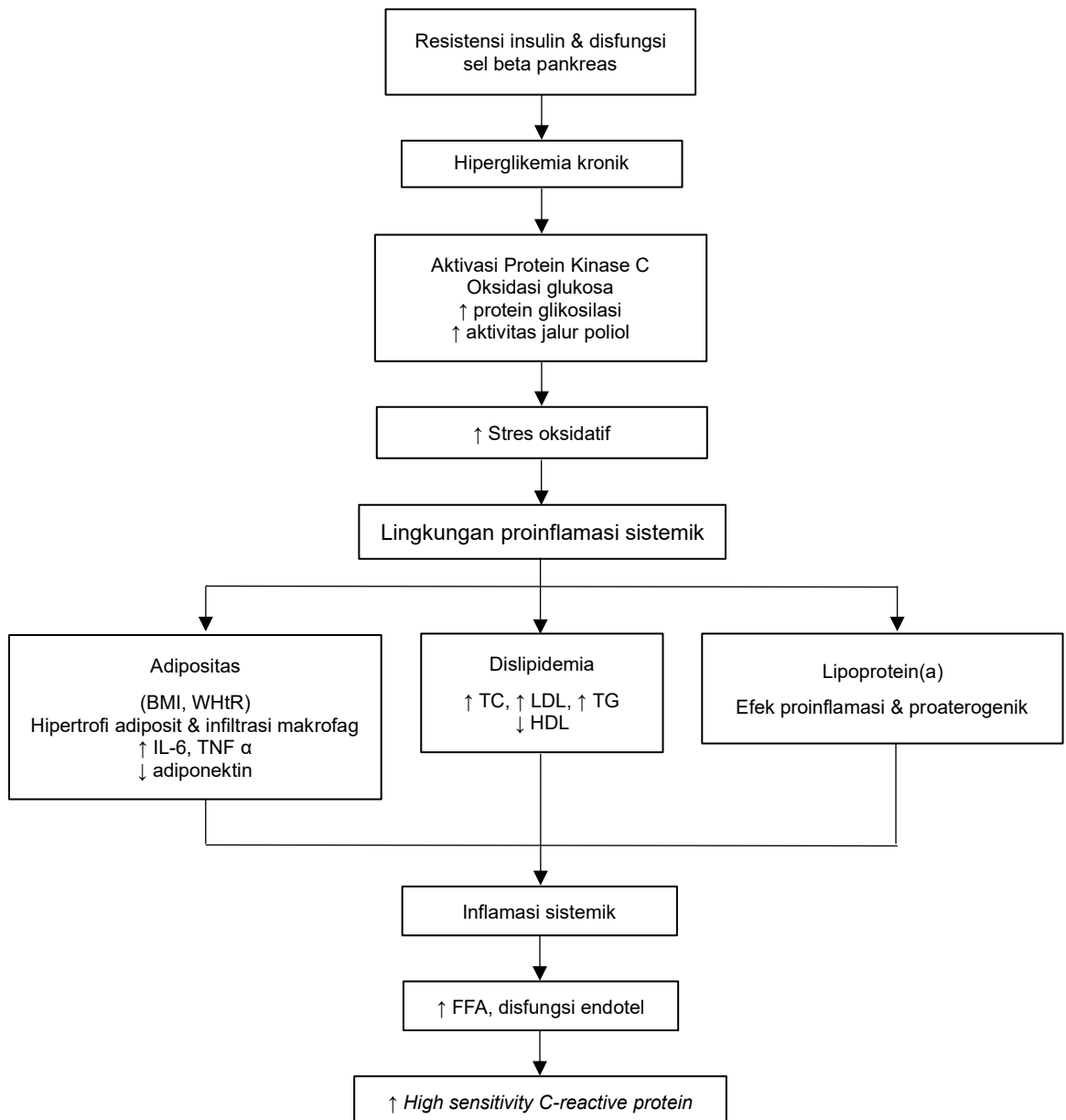


Gambar 3. Sintesis CRP
(Rhodes et al., 2011)

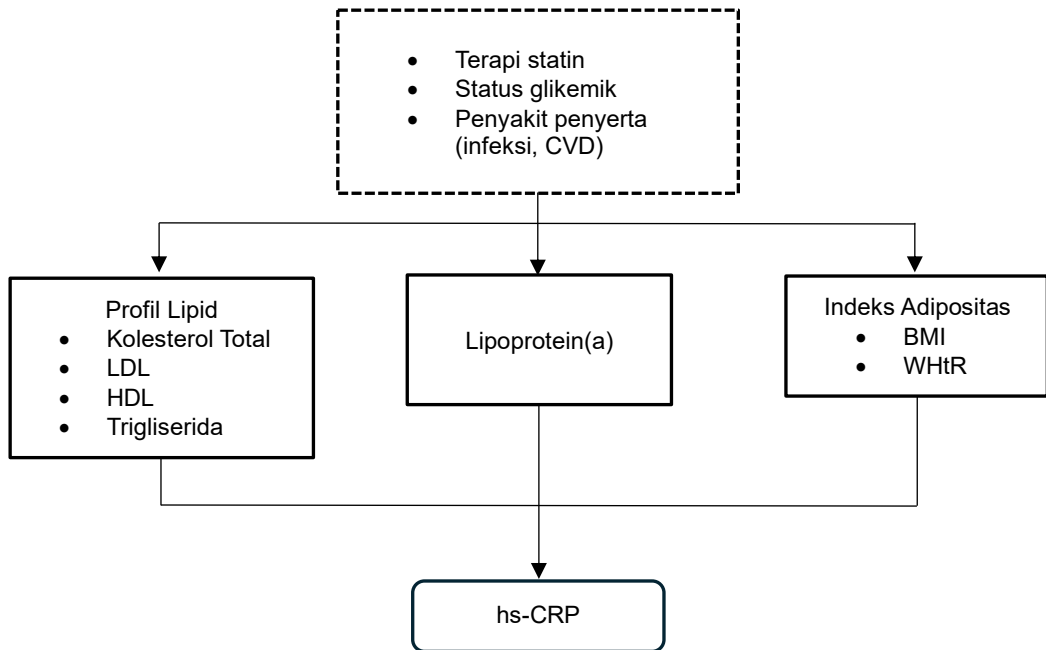
Penderita DM tipe 2 cenderung memiliki kadar kolesterol tinggi oleh karena peningkatan asam lemak bebas sehingga menyebabkan penumpukan lemak visceral. Jaringan adiposa mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 . Peningkatan sekresi sitokin oleh penderita diabetes melitus menimbulkan inflamasi yang ditandai dengan tingginya kadar konsentrasi IL-6 di dalam plasma sebanding terhadap massa lemak. Peningkatan sekresi IL-6 akan merangsang hepar meningkatkan produksi protein fase akut. (Tang et al., 2022)

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) menyebabkan peningkatan mobilisasi monosit menjadi plak ateromatosa, yang menyebabkan penekanan pelepasan oksida nitrat basal dan terinduksi dari endotel vascular lalu akhirnya menyebabkan disfungsi endotel. Hs-CRP terbukti meningkatkan ekspresi aktivator plasminogen inhibitor-1 dan molekul adhesi lainnya dalam sel endotel arteri koroner manusia dan pembuluh darah sistemik endotel. Hs-CRP juga meningkatkan penyerapan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) oleh makrofag serta secara langsung berkontribusi pada proses aterosklerotik di pembuluh darah. (Wolska and Remaley, 2022)

1.11 Kerangka Teori



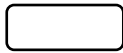
1.12 Kerangka Konsep



Keterangan:



Variabel Independen



Variabel Dependen



Variabel Perancu

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional* yang menganalisis profil lipid, lipoprotein(a), dan adipositas sebagai faktor determinan *high sensitivity C-Reactive Protein* pada pasien di RS Universitas Hasanuddin Makassar.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Universitas Hasanuddin Makassar untuk pengambilan sampel dan data penelitian, serta Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Labuang Baji Makassar untuk pemeriksaan sampel penelitian.

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan September 2025 – Januari 2026.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien yang terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 di RS Universitas Hasanuddin Makassar, selama periode waktu penelitian.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Pengumpulan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

2.5 Perkiraan Besaran Sampel

Penentuan besarnya sampel menggunakan rumus uji korelasi. (Hulley et al., 2013)

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{C} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

N : Ukuran sampel yang diperlukan

r : Koefisien korelasi yang diharapkan antara dua variabel = 0,4

$Z\alpha$: Nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% = 1,96

$Z\beta$: Nilai Z untuk daya statistik 90% = 1,28

Sehingga:

$$C = 0,5 \times \ln \left(\frac{1 + 0,4}{1 - 0,4} \right)$$

$$C = 0,5 \times \ln \left(\frac{1 + 0,4}{1 - 0,4} \right)$$

$$C = 0,5 \times 0,8473 = 0,4237$$

Substitusi ke rumus:

$$N = \left[\frac{(1,96 + 1,28)}{0,4237} \right]^2 + 3$$

$$N = \left[\frac{3,28}{0,4237} \right]^2 + 3$$

$$N = [7,65]^2 + 3$$

$$N = 58,6 + 3 = 61,49$$

$$N \approx 61$$

Ukuran minimal sampel yang diperlukan berdasarkan perhitungan ini yaitu 61 subjek.

2.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1 Kriteria Inklusi

- Subjek yang berusia lebih dari 18 tahun yang terdiagnosis sebagai pasien diabetes melitus tipe 2 oleh klinisi di Poliklinik Endokrin RS Universitas Hasanuddin Makassar.

- Subjek dengan hasil pemeriksaan profil lipid
- Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

2.6.2 Kriteria Eksklusi

- Subjek dengan penyakit hepar, ginjal, dan keganasan
- Subjek dengan infeksi akut, dengan hs-CRP ≥ 10 mg/L
- Subjek dengan infark miokard

2.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan subjek dan/atau keluarga yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RS Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor 718/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.

2.8 Cara Kerja

2.8.1 Alokasi Subjek

Subjek penelitian dialokasikan pada semua penderita Diabetes Melitus tipe 2 di RS UNHAS yang memenuhi kriteria inklusi.

2.8.2 Cara Penelitian

1. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subjek penelitian.
2. Subjek penelitian yang setuju untuk ikut serta dalam penelitian diminta untuk menandatangani persetujuan pada lembar yang telah disediakan.
3. Subjek yang telah terpilih dilakukan anamnesis, dan pengukuran antropometri.
4. Pengambilan sampel darah dilakukan pada saat pasien pertama kali datang ke RS UNHAS.
5. Pengukuran kadar Lp(a) dan hs-CRP serum dilakukan dengan alat otomatis di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Labuang Baji Makassar.
6. Pengumpulan data demografis dan riwayat kesehatan pasien.
7. Analisis data

2.8.3 Prosedur Tes Laboratorium

2.8.3.1 Pemeriksaan Lipoprotein(a)

1. Pra Analitik

a. Persiapan Pasien

Tidak perlu persiapan khusus.

b. Persiapan Sampel

Sampel darah yang digunakan adalah serum. Jika sampel belum diperiksa dalam 8 jam, sampel harus disimpan pada suhu 2-8°C. Jika sampel belum diperiksa dalam 48 jam, sampel harus dibekukan pada suhu -70°C. sampel beku hanya bisa dicairkan sekali untuk pemeriksaan.

c. Alat dan bahan

Analyzer kimia klinik Roche Cobas C 311, Reagen Lipoprotein(a) Gen.2, Kalibrator Preciset Lp(a) Gen.2, Kontrol kualitas PreciControl Lp(a) Gen.2, mikropipet dan tip, serta sentrifus.

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Pemeriksaan Lp(a) dilakukan dengan metode *particle-enhanced immunoturbidimetric assay*. Human Lp(a) dalam sampel serum akan beraglutinasi dengan partikel latex yang dilapisi antibodi anti-Lp(a), dan presipitatnya ditentukan secara turbidimetri.

b. Prosedur Kerja

- 1) *Analyzer* Cobas C 311 dinyalakan dan dipastikan dalam kondisi siap pakai.
- 2) Reagen Lp(a) Gen.2 dipastikan masih dalam masa berlaku, kemudian dipasang pada posisi yang sesuai.
- 3) Dilakukan kalibrasi
- 4) Dijalankan kontrol kualitas internal sebelum pemeriksaan sampel pasien
- 5) Sampel serum dimasukkan ke dalam rak sampel dan nomor sampel diinput ke system
- 6) *Analyzer* secara otomatis melakukan pengambilan sampel, predilusi sampel, pencampuran reagen, dan pengukuran absorbansi.

- 7) Konsentrasi Lp(a) dihitung otomatis oleh system dan ditampilkan dalam satuan nmol/L.

3. Pasca Analitik

Hasil pemeriksaan divalidasi setelah memastikan control kualitas berada dalam rentang yang sesuai. Rentang yang dapat terdeteksi adalah antara 7 – 240 nmol/L.

2.8.3.2 Pemeriksaan *High Sensitivity C-Reactive Protein*

1. Pra Analitik

a. Persiapan Pasien

Tidak perlu persiapan khusus.

b. Persiapan Sampel

Sampel darah yang digunakan adalah serum. Stabilitas sampel serum yaitu 14 hari pada suhu 15-25⁰C, 28 hari pada suhu 2-8⁰C, dan 12 bulan pada suhu -20⁰C. Sampel beku bisa dicairkan dan dibekukan kembali hingga empat kali.

c. Alat dan bahan

Analyzer kimia klinik Roche Cobas C 311, reagen hs-CRP (latex enhanced immunoturbidimetric assay), kalibrator dan control, mikropipet dan tip, dan sentrifus.

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Pemeriksaan hs-CRP dilakukan dengan metode *particle-enhanced immunoturbidimetric assay*, human CRP dalam sampel serum akan beraglutinasi dengan partikel latex yang dilapisi antibodi monoklonal anti-CRP, dan presipitatnya ditentukan secara turbidimetri.

b. Prosedur Kerja

- 1) *Analyzer* Cobas C 311 dinyalakan dan dipastikan dalam kondisi siap pakai.
- 2) Reagen hs-CRP dipastikan masih dalam masa berlaku, kemudian dipasang pada posisi yang sesuai.
- 3) Dilakukan kalibrasi
- 4) Dijalankan kontrol kualitas internal sebelum pemeriksaan sampel pasien.

- 5) Sampel serum dimasukkan ke dalam rak sampel dan nomor sampel diinput ke sistem.
- 6) *Analyzer* secara otomatis melakukan pengambilan sampel, pencampuran reagen, dan pengukuran absorbansi.
- 7) Konsentrasi hs-CRP dihitung otomatis oleh system dan ditampilkan dalam satuan mg/L.

3. Pasca Analitik

Hasil pemeriksaan divalidasi setelah memastikan kontrol kualitas berada dalam rentang yang sesuai. Kadar hs-CRP >3 mg/L dikategorikan sebagai inflamasi sistemik tinggi.

2.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan/atau gangguan sekresi insulin. Diagnosis DM tipe 2 didapatkan dari data rekam medik pasien.
2. *High sensitivity C-Reactive Protein* merupakan protein fase akut yang disintesis oleh hepatosit sebagai respons terhadap inflamasi sistemik derajat rendah. *High sensitivity C-Reactive Protein* diukur dengan metode imunoturbidimetri dengan alat *Roche Cobas® C 311 analyzer*. Dikategorikan hs-CRP meningkat jika hasil >3-10 mg/L.
3. Total kolesterol adalah jumlah keseluruhan kolesterol yang terdapat dalam semua fraksi lipoprotein plasma. Nilai rujukan < 200 mg/dL. Nilai total kolesterol didapatkan dari rekam medik.
4. *Low-Density Lipoprotein* (LDL) adalah fraksi kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein densitas rendah, yang berfungsi mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer. Nilai rujukan < 100 mg/dL. Nilai LDL didapatkan dari rekam medik.
5. *High-Density Lipoprotein* (HDL) adalah kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein densitas tinggi, yang mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati. Nilai rujukan pada pria yaitu ≥ 40 mg/dL dan pada wanita ≥ 50 mg/dL. Nilai HDL-C didapatkan dari rekam medik.
6. Trigliserida (TG) adalah bentuk utama lemak netral dalam plasma, yang terdiri dari tiga asam lemak dan satu gliserol, yang dibawa terutama oleh

kilomikron dan VLDL. Nilai rujukan < 150 mg/dL. Nilai trigliserida didapatkan dari rekam medik.

7. Lipoprotein(a) merupakan salah satu fraksi lipoprotein yang bersifat aterogenik dan proinflamasi, serta ditentukan secara genetik. Lipoprotein(a) diukur dengan metode imunoturbidimetri dengan alat *Roche Cobas® C 311 analyzer*.
8. *Body mass index* (BMI) atau indeks massa tubuh dihitung sebagai berat badan (kg) dibagi kuadrat tinggi badan (m^2). Berat badan dan tinggi badan didapatkan pada pengukuran antropometri saat pasien datang ke laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS.
9. *Waist-to-Height Ratio* (WHtR) merupakan rasio antara lingkar pinggang (cm) dan tinggi badan (cm). Lingkar pinggang diukur pada pengukuran antropometri saat pasien datang ke laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS. Cara pengukuran lingkar pinggang yaitu dengan identifikasi titik tengah antara margin bawah tulang rusuk terakhir yang teraba dan puncak crista iliaca (iliac crest), kemudian diukur menggunakan pita pengukur. Pengukuran diulangi dua kali, diambil angka rata-rata jika selisih < 1 cm dan diulang jika > 1 cm.

2.10 Metode Analisis dan Pengolahan Data

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan penelitian dan jenis variabel, kemudian dianalisis menggunakan metode statistik yang sesuai. Analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak statistik IBM SPSS *Statistics* versi 31.

1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik dasar subjek penelitian dan distribusi masing-masing variabel. Variabel numerik dengan distribusi normal disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpang baku. Variabel numerik dengan distribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median (rentang interkuartil). Variabel kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara parameter profil lipid, lipoprotein(a), dan indikator adipositas dengan kadar hs-CRP. Hubungan antara dua variabel numerik dianalisis menggunakan Uji korelasi

menggunakan uji korelasi Spearman. Parameter hs-CRP dianalisis sebagai variabel kontinu dalam analisis korelasi. Nilai statistik yang bermakna jika $p < 0,05$. Perbandingan variabel metabolik antar kelompok berdasarkan kategori hs-CRP dianalisis menggunakan uji t independen untuk data yang berdistribusi normal, dan uji Mann-Whitney U untuk data yang berdistribusi tidak normal.

3. Analisis Diskriminatif

Untuk mengevaluasi kemampuan indikator adipositas, parameter profil lipid, dan lipoprotein(a) dalam mengidentifikasi inflamasi sistemik, dilakukan analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC).

2.11 Skema Alur Penelitian

