

ANALISIS HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1 SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2

**Analysis of Lipid Profiles and Glycosylated Hemoglobin
on Endothelin-1 Levels in Subjects with
Type 2 Diabetes Mellitus**

**MARIA SANTI DEWI LUMBANRAJA
C085222011**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

KARYA AKHIR

**ANALISIS HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN
HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI TERHADAP KADAR
ENDOTHELIN-1 SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

MARIA SANTI DEWI LUMBANRAJA
C085222011



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**ANALISIS HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN
HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI TERHADAP KADAR
ENDOTHELIN-1 SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai salah satu syarat mencapai gelar Spesialis-1 (Sp-1)
Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**MARIA SANTI DEWI LUMBANRAJA
C085222011**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

TESIS

ANALISIS HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN
HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI TERHADAP KADAR
ENDOTHELIN-1 SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2

MARIA SANTI DEWI LUMBANRAJA

C085222008

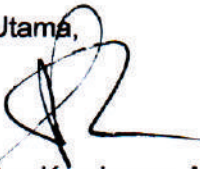
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 14 April 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar

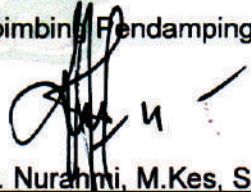
Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



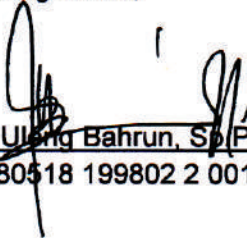
Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 19670124 200003 2 002

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik,



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



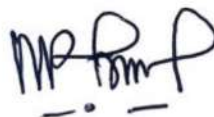
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa hasil tesis berjudul “Analisis Hubungan Profil Lipid Dengan Hemoglobin Terглиkosilasi Terhadap Kadar Endothelin-1 Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai pembimbing pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal dari atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 14 April 2026



Maria Santi Dewi Lumbanraja

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan anugerah-Nya serta penyertaan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ Analisis Profil Lipid dan Hemoglobin Terглиkosisilasi Terhadap Kadar Endothelin-1 Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih memiliki keterbatasan dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan karya akhir ini. Penyelesaian tesis ini tidak terlepas dari bantuan, dukungan, dan partisipasi banyak pihak. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp. PK(K) selaku Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp. PK(K) selaku Pembimbing Pandamping, serta Dr. dr. Ilham Jaya Patelongi, M.Kes, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD dan Prof. Dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes., atas kesediaan waktu, bimbingan, arahan serta masukan yang diberikan sejak tahap penelitian, penyusunan, hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula, penulis menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Bagian Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. Dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang berjasa merintis dan mengembangkan pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, yang senantiasa mendukung, mendidik serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati, dan memberikan nasihat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Prof. Dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes., guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberikan masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Prof. Dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D., selaku Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, serta memberikan nasihat dan semangat dalam memotivasi penulis.

5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), MHPE, guru kami yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis, hingga saat ini. Dan telah menjadi orang tua kami yang selalu mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
6. Sekertaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr.Kartika Paramita, Sp.PK, MHPE, guru kami yang senantiasa membersamai kami, atas arahan, bimbingan, nasihat serta semangat selama penulis menjalani pendidikan.
7. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes Sp.PK(K), selaku pembimbing akademik penulis, atas arahan, motivasi dan dukungan yang berkelanjutan selama masa pendidikan.
8. Almh. Dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2022-2025, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, serta memberikan nasihat dan semangat dalam masa pendidikan.
9. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, yang telah memberikan bimbingan dan saran selama proses pendidikan hingga penyusunan karya akhir ini.
10. Direktur RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji, RS Ibnu Sina dan RS Tajuddin Chalid, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan klinik di rumah sakit.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji, RS Ibnu Sina dan RS Tajuddin Chalid, beserta seluruh staf, atas bantuan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan.
12. Kepala Unit Penelitian FK-UNHAS beserta staf atas izin dan dukungan dalam proses pemeriksaan sampel dalam penelitian ini.
13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek penelitian atas partisipasi dan kontribusi yang sangat berarti bagi terlaksananya penelitian ini.
14. Rekan-rekan sejawat PPDS angkatan Retikulosit (Riko, Olfa, Wana, Lara, Iis, Nova, Anya, Mimi, Ayu, Sita, Ryri, Sofi, Putri) atas persaudaraannya serta kebersamaannya selama menjalani pendidikan dan yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka.
15. Rekan-rekan sejawat PPDS, baik senior maupun junior, yang saya banggakan, yang memberikan dukungan, kebersamaan serta bantuan dalam proses pendidikan.
16. Kak Iin, Kak Fitri, Kak Ugi, Kak Bella, Kak Nabila, Ibu Ningsih, Ibu Salma dan Kak Ismi, atas bantuan dan dukungan yang diberikan selama pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

17. Seluruh pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas segala bentuk dukungan dan bantuan yang sangat berarti bagi penulis.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang paling tulus penulis sampaikan kepada kedua orang tua kami yang terkasih di surga, M. Lumbanraja dan L. Dolok Saribu. Terima kasih atas doa, kasih sayang, kesabaran serta semua dukungan moril dan materi yang tiada henti hingga penulis dapat mencapai tahap ini. Terima kasih kepada adik terkasih Erwin Satrian Jaya Lumbanraja, yang selalu mendoakan kelancaran proses pendidikan dan telah menjadi penyemangat dalam menjalani semua proses pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang ilmu patologi klinik. Serta dapat menjadi bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya. Penulis menyadari bahwa karya ini masih memiliki banyak keterbatasan, sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan di masa mendatang. Kiranya Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan semua berkat dan penyertaan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama proses pendidikan dan dalam proses penyusunan tesis ini.

Penulis,



Maria Santi Dewi Lumbanraja

ABSTRAK

Maria Santi Dewi Lumbanraja, **Analisis Profil Lipid dan Hemoglobin Terглиkosisasi Terhadap Kadar Endothelin-1 Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)

Tujuan: Endothelin-1 telah diusulkan sebagai penanda disfungsi endotel pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), tetapi hubungannya dengan penanda metabolik rutin masih belum pasti. Studi ini mengevaluasi hubungan serum Endothelin-1 dengan HbA1c, profil lipid, kadar glukosa puasa, indeks massa tubuh, dan tekanan darah pada pasien dengan DMT2.

Bahan dan metode: Studi potong lintang ini melibatkan 80 pasien dewasa dengan DMT2 yang mengunjungi klinik rawat jalan diabetes di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia. Data klinis dan laboratorium rutin diperoleh dari rekam medis, dan serum Endothelin-1 diukur menggunakan uji imunosorben terkait enzim kompetitif. Hubungan dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman dan uji perbandingan kelompok yang sesuai.

Hasil: Kadar Endothelin-1 serum tidak berkorelasi signifikan dengan kolesterol total ($r = -0,072$, $p = 0,524$), trigliserida ($r = -0,064$, $p = 0,574$), HDL-C ($r = -0,030$, $p = 0,794$), LDL-C ($r = -0,103$, $p = 0,363$), HbA1c ($r = -0,034$, $p = 0,766$), kadar glukosa puasa ($r = -0,074$, $p = 0,257$), indeks massa tubuh ($r = -0,060$, $p = 0,597$), tekanan darah sistolik ($r = -0,061$, $p = 0,509$), atau tekanan darah diastolik ($r = -0,076$, $p = 0,500$). Kadar Endothelin-1 juga tidak berbeda secara signifikan di seluruh subkelompok demografis atau klinis. Pada analisis sekunder, HbA1c berkorelasi positif dengan kolesterol total, trigliserida, dan LDL-C.

Kesimpulan: Pada pasien dengan T2DM, serum Endothelin-1 tidak berhubungan dengan parameter glikemik, lipid, antropometri, atau tekanan darah rutin.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2; Endothelin-1; disfungsi endotel; HbA1c; profil lipid; dislipidemia; Indonesia

ABSTRACT

Maria Santi Dewi Lumbanraja, **Analysis of Lipid Profiles and Glycosylated Hemoglobin on Endothelin-1 Levels in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus** (supervised by Liong Boy Kurniawan and Nurahmi)

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c, Lipid Profile, Endothelin-1, Endothelial Dysfunction.

Objective: Endothelin-1 has been proposed as a marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus (T2DM), but its relationship with routine metabolic markers remains uncertain. This study evaluated the association of serum Endothelin-1 with HbA1c, lipid profile, fasting glucose level, body mass index, and blood pressure in patients with T2DM.

Materials and methods: This cross-sectional study included 80 adult patients with T2DM attending an outpatient diabetes clinic in Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia. Routine clinical and laboratory data were obtained from medical records, and serum Endothelin-1 was measured using competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Associations were analyzed using Spearman's correlation test and appropriate group comparison tests.

Results: Serum Endothelin-1 was not significantly correlated with total cholesterol ($r = -0.072$, $p = 0.524$), triglycerides ($r = -0.064$, $p = 0.574$), HDL-C ($r = -0.030$, $p = 0.794$), LDL-C ($r = -0.103$, $p = 0.363$), HbA1c ($r = -0.034$, $p = 0.766$), fasting glucose level ($r = -0.074$, $p = 0.257$), body mass index ($r = -0.060$, $p = 0.597$), systolic blood pressure ($r = -0.061$, $p = 0.509$), or diastolic blood pressure ($r = -0.076$, $p = 0.500$). Endothelin-1 levels also did not differ significantly across demographic or clinical subgroups. In secondary analysis, HbA1c was positively correlated with total cholesterol, triglycerides, and LDL-C.

Conclusions: In patients with T2DM, serum Endothelin-1 was not associated with routine glycemic, lipid, anthropometric, or blood pressure parameters.

Keywords: type 2 diabetes mellitus ; Endothelin-1; endothelial dysfunction; HbA1c; lipid profile; dyslipidemia; Indonesia

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.6 Tinjauan Pustaka.....	4
1.6.1 Diabetes Mellitus.....	4
1.6.2 Profil Lipid	16
1.6.3 Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c).....	21
1.6.4 Endotelin-1	23
1.7 Kerangka Teori.....	26
1.8 Kerangka Konseptual.....	27
BAB II METODE PENELITIAN	28
2.1 Desain Penelitian.....	28
2.2 Waktu Penelitian.....	28
2.3 Populasi Penelitian.....	28
2.4 Sampel Penelitian.....	28
2.5 Perkiraan Besaran Sampel	28
2.6 Kriteria Sampel Penelitian	29
2.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	29
2.8 Cara Kerja	29
2.9 Pengelolaan dan Analisis Data	33
2.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	33
2.11. Alur Penelitian	35
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36

3.1 Hasil Penelitian	36
3.2 Pembahasan	42
3.3 Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	49
4.1 Kesimpulan.....	49
4.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
DAFTAR LAMPIRAN.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor Risiko diabetes melitus tipe 2	5
Tabel 2. Tanda dan gejala diabetes melitus	6
Tabel 3. Kriteria diagnosis diabetes melitus	8
Tabel 4. Target pengendalian pada pasien diabetes	16
Tabel 6. Karakteristik subjek penelitian	37
Tabel 7. Hasil uji distribusi data	37
Tabel 8. Korelasi kadar Endothelin-1 dengan profil lipid, HbA1c, GDP, IMT dan tekanan darah	38
Tabel 9. Hubungan HbA1c dengan profil lipid	40
Tabel 10. Nilai kadar Endothelin-1 berdasarkan karakteristik subjek penelitian.....	41
Tabel 11. Hubungan kadar Endothelin-1 dengan HbA1c dan profil lipid	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. The egregious eleven	11
Gambar 2. Mekanisme disfungsi endotel diabetes melitus	14
Gambar 3. Komplikasi diabetes melitus	15
Gambar 4. Mekanisme dislipidemia pada diabetes melitus	20
Gambar 5. Jalur sinyal klasik reseptor endothelin	25
Gambar 6. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap kolesterol total	39
Gambar 7. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap trigliserida	39
Gambar 8. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap HDL	39
Gambar 9. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap LDL	39
Gambar 10. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap HbA1c	39
Gambar 11. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap IMT	39
Gambar 12. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap tekanan darah sistolik	40
Gambar 13. Scatterplot korelasi ET-1 terhadap tekanan darah diastolik	40

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/ singkatan	Arti dan penjelasan
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End Products</i>
Agn II	<i>Angiotensin II</i>
Apo	<i>Apolipoprotein</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CE	<i>Cholesterol Esterase</i>
CETP	<i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
CO	<i>Cholesterol Oxidase</i>
CM	<i>Kilomikron</i>
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
DAG	<i>Diacylglycerol</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DMT1	<i>Diabetes Melitus tipe 1</i>
DMT2	<i>Diabetes Melitus tipe 2</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPP-4	<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>
EDTA	<i>Etilen Diamin Tetra Asetat</i>
EDHF	<i>Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factors</i>
EET	<i>Epoksi Eikosatrienoat</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMSE	<i>N-ethyl-N-(3-methylphenyl)-N-Succinylethylenediamine</i>
eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ET-1	<i>Endothelin-1</i>
ET-2	<i>Endothelin-2</i>
ET-3	<i>Endothelin-3</i>
ETA	<i>Endotelin-A</i>
ETB	<i>Endotelin-B</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
GDP	<i>Glukosa Darah Puasa</i>
GIP	<i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
HbA1c	<i>Hemoglobin Terglikosilasi</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-CoA	<i>Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>

HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor -1</i>
IMT	Indeks massa tubuh
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
LCAT	Lesitin Kolesterol Asiltransferase
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LPL	Lipoprotein Lipase
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NADPH	Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat
NF- κ B	<i>Natural Factor-Kappa beta</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NLRP3	<i>Nod-like receptor family pyrin domain-containing 3</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
NPDR	<i>Non-Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
OxLDL	<i>Oxidized Low-Density Lipoprotein</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PDR	<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PGI ₂	<i>Prostaglandin I₂</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
RAGE	<i>Receptor Advanced Glycation End Products</i>
RCT	<i>Reverse Cholesterol Transport</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
sdLDL	<i>small dense LDLs</i>
SGLT-1	<i>Sodium Glucose Cotransporter 1</i>
SGLT-2	<i>Sodium Glucose Cotransporter 2</i>
SKI	<i>Survei Kesehatan Indonesia</i>
SR-B1	<i>Scavenger Receptor B1</i>
TG	<i>Triglyceride</i>
TLR-4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRL	<i>Triglyceride Rich Lipoproteins</i>
TTGO	<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

VLDL	<i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
VLDL-TG	<i>Very Low-Density Lipoprotein- Triglyceride</i>
VSMC	<i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan tren peningkatan yang signifikan. Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) terus meningkat di berbagai negara. *World Health Organization* (WHO) memprediksi jumlah penderita DMT2 akan mencapai 21,3 juta pada tahun 2030, sementara *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan angka tersebut akan mencapai 16,7 juta pada tahun 2045. Kondisi ini menjadikan DMT2 sebagai salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia (PERKENI, 2024).

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, dengan hiperglikemia sebagai manifestasi utama. Paparan hiperglikemia kronik berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi akut maupun kronis. Komplikasi kronis DM terutama berkaitan dengan kerusakan pembuluh darah, yang diklasifikasikan menjadi komplikasi mikrovaskular (nefropati, retinopati, neuropati) dan makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer). Komplikasi makrovaskular merupakan penyebab utama kematian pada pasien DMT2 dan erat kaitannya dengan proses aterosklerosis yang dipicu oleh disfungsi endotel (Guo et al., 2023; Kurniawan, 2024; Lee et al., 2022; Made Junior Rina Artha et al., 2019).

Salah satu indikator utama dalam evaluasi kontrol glikemik adalah hemoglobin terglikosilasi (HbA1c), yang mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata dalam 2–3 bulan terakhir (Kurniawan, 2024; PERKENI, 2024). Hemoglobin terglikosilasi tidak hanya berperan sebagai parameter kontrol glikemik, tetapi juga sebagai prediktor risiko komplikasi vaskular. Peningkatan kadar HbA1c mencerminkan paparan hiperglikemia kronik yang dapat memicu pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), stres oksidatif, serta aktivasi jalur inflamasi endotel. Mekanisme ini berkontribusi terhadap penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) dan terjadinya disfungsi endotel sebagai tahap awal aterosklerosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang baik dapat menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular secara signifikan (Sherwani et al., 2016; Lee et al., 2022).

Selain hiperglikemia, kelainan metabolisme lipid juga merupakan komponen penting dalam patogenesis komplikasi DMT2. Dislipidemia pada diabetes umumnya ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida, kolesterol total, dan *low-density lipoprotein* (LDL), serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) (Hirano, 2018). Kondisi ini dikenal sebagai dislipidemia aterogenik dan berperan dalam

mempercepat proses aterosklerosis. Partikel LDL yang mengalami modifikasi, khususnya *small dense LDL* (sdLDL), memiliki sifat lebih aterogenik karena lebih mudah mengalami oksidasi dan berakumulasi di dinding pembuluh darah. Proses ini memicu respons inflamasi vaskular dan pembentukan sel busa yang berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik. Interaksi antara hiperglikemia kronik dan dislipidemia menyebabkan terjadinya stres oksidatif, inflamasi, serta gangguan fungsi endotel yang progresif. Disfungsi endotel merupakan langkah awal dalam perkembangan aterosklerosis dan komplikasi kardiovaskular pada DMT2. Salah satu biomarker yang berperan penting dalam mencerminkan disfungsi endotel adalah Endothelin-1 (ET-1) (Jia et al., 2024; Poznyak et al., 2020).

Endothelin-1 merupakan peptida vasokonstriktor potensial yang diproduksi oleh sel endotel dan berperan dalam regulasi tonus vaskular. Endothelin-1 bekerja melalui 2 reseptor utama, antara lain reseptor Endothelin-A (ETA) dan Endothelin-B (ETB), yang terlibat dalam proses vasokonstriksi, proliferasi sel otot polos vaskular, inflamasi, serta remodeling vaskular. Peningkatan kadar ET-1 telah dikaitkan dengan berbagai kondisi patologis, termasuk resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan aterosklerosis (Alcendor, 2020; Kowalczyk et al., 2015; Mada et al., 2022; Maslat et al., 2024).

Sejumlah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar ET-1 meningkat pada pasien DMT2 dan berhubungan dengan komplikasi vaskular. Penelitian terdahulu, oleh Singh et al. melaporkan adanya hubungan signifikan antara peningkatan kadar ET-1 dengan hipertensi pada pasien DMT2, sementara penelitian Schneider et al. menunjukkan bahwa kadar ET-1 lebih tinggi pada pasien dengan diabetes dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu, penelitian lain juga menemukan peningkatan kadar ET-1 pada pasien DMT2 dengan penyakit arteri koroner (CAD), yang menunjukkan peran ET-1 dalam proses aterosklerosis (Kowalczyk et al., 2015; Kurniatmaja et al., 2017).

Meskipun demikian, hubungan antara parameter metabolik seperti HbA1c dan profil lipid dengan kadar ET-1 masih menunjukkan hasil yang belum konsisten. Beberapa penelitian terdahulu melaporkan adanya hubungan antara dislipidemia dan peningkatan ET-1, sementara penelitian lain juga menunjukkan hasil yang bervariasi. Selain itu, sebagian besar penelitian hanya menilai hubungan masing-masing parameter secara terpisah, tanpa menganalisis efek kombinasi antara kontrol glikemik dan profil lipid terhadap kadar ET-1. Padahal, secara patofisiologis, hiperglikemia dan dislipidemia bekerja secara sinergis dalam menyebabkan kerusakan endotel melalui mekanisme glukotoksitas dan lipotoksitas. Kombinasi kedua faktor tersebut diduga memiliki pengaruh yang lebih kuat terhadap peningkatan kadar ET-1 sebagai indikator disfungsi endotel dibandingkan dengan masing-masing faktor secara individual.

Hingga saat ini, penelitian yang mengkaji hubungan antara profil lipid dan HbA1c terhadap kadar Endothelin-1 pada pasien DMT2, khususnya di Kota Makassar, masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi hubungan tersebut secara komprehensif. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara profil lipid dan kadar HbA1c terhadap kadar endothelin-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2 sebagai indikator disfungsi endotel, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pemahaman mekanisme patofisiologi serta pengembangan strategi deteksi dini risiko komplikasi vaskular pada pasien DMT2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut: Bagaimana hubungan profil lipid dan HbA1c terhadap kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuinya hubungan antara kadar profil lipid dan HbA1c dengan kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuinya kadar kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, HbA1c dan ET-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2
2. Diketuinya korelasi hubungan antara profil lipid dengan kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2
3. Diketuinya korelasi hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2
4. Diketuinya perbedaan kadar ET-1 berdasarkan profil lipid pada subjek diabetes melitus tipe 2
5. Diketuinya perbedaan kadar ET-1 berdasarkan kadar HbA1c pada subjek diabetes melitus tipe 2
6. Diketuinya perbedaan kadar ET-1 berdasarkan karakteristik subjek penelitian
7. Diketuinya faktor-faktor lain yang berhubungan dengan kadar ET-1 yang tinggi pada subjek diabetes melitus tipe 2

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Semakin tinggi kadar trigliserida semakin tinggi kadar ET-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2
- 1.4.2 Semakin tinggi kadar LDL semakin tinggi kadar ET-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2

- 1.4.3 Semakin tinggi kadar kolesterol total semakin tinggi kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2
- 1.4.4 Semakin tinggi kadar HDL semakin rendah kadar ET-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2
- 1.4.5 Semakin tinggi kadar HbA1c semakin tinggi kadar ET-1 pada subjek diabetes melitus tipe 2

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoris

1. Dapat memperkaya literatur ilmiah mengenai hubungan antara profil lipid terhadap HbA1c dan kadar ET-1 serum pada subjek diabetes melitus tipe 2
2. Dapat memberikan pemahaman tentang peran profil lipid dan HbA1c serta kadar ET-1 serum terhadap pencegahan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada subjek DMT2.

1.5.2 Manfaat praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memahami pengelolaan profil lipid, HbA1c dan Endothelin-1 guna pencegahan perkembangan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada subjek diabetes melitus tipe 2.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang hubungan kadar profil lipid dan HbA1c terhadap kadar ET-1 serum pada subjek DMT2.

1.6 Tinjauan Pustaka

1.6.1 Diabetes Mellitus

1.6.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Selain gangguan metabolisme glukosa, diabetes juga melibatkan kelainan metabolisme lipid dan protein yang berkontribusi terhadap komplikasi sistemik (Kurniawan, 2024; Made Junior Rina Artha et al., 2019; PERKENI, 2024).

Secara global, prevalensi diabetes melitus menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir. *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa jumlah penderita diabetes terus meningkat dan diproyeksikan akan mencapai ratusan juta kasus dalam beberapa dekade yang akan datang. Indonesia adalah negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia, yang mencerminkan beban kesehatan masyarakat yang besar (IDF, 2021; PERKENI, 2024). Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi DM tipe 2 di Kota

Makassar sebesar 44,4% dari total 29.481 penduduk (SKI, 2023). Penelitian oleh Li et al. mencatat bahwa terdapat 537 juta orang dewasa yang menderita DM di seluruh dunia, atau sekitar 10,5% dari penduduk usia 20–79 tahun (Li et al., 2022).

1.6.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi dan faktor risiko diabetes melitus tipe 2 sering dikaitkan dengan ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin ini terjadi dan dapat bersifat multifaktorial, tetapi umumnya berkembang akibat obesitas dan penuaan. (Petersmann et al., 2018; PERKENI, 2024). Faktor risiko diabetes melitus tipe 2 dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Faktor Risiko diabetes melitus tipe 2

Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi	Faktor resiko yang bisa dimodifikasi
Ras dan etnik	Kelebihan berat badan ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$)
Riwayat keluarga dengan DM tipe 2	Kurangnya aktivitas fisik
Umur	Hipertensi ($>140/90 \text{ mmHg}$)
Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir $>4000\text{gram}$ atau pernah menderita DM Gestasional	Dislipidemia ($HDL <35\text{mg/dL}$ dan atau trigliserida $>250 \text{ mg/dL}$)
Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2500 gram	Diet tidak sehat. Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/ intoleransi glukosa dan DMT2

Sumber: PERKENI; 2024

1.6.1.3 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Manifestasi klinis dari diabetes melitus dapat mempengaruhi otot rangka, jaringan adiposa, dan hati, serta dapat dikaitkan dengan reseptor insulin, sistem, dan transduksi sinyal. Gejala klasik hiperglikemia antara lain poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, terkadang disertai dengan gejala seperti polifagia, dan penglihatan kabur. Namun, pada beberapa pasien dengan diabetes tipe 2, dapat ditemukan keluhan asimtomatik pada tahun-tahun awal perjalanan penyakit (Poznyak et al., 2020). Manifestasi klinis tanda dan gejala diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Tanda dan gejala diabetes melitus

Tanda	Gejala
Kelaparan berlebihan (<i>Polyphagia</i>)	Kulit dan mulut kering
Haus berlebihan (<i>Polydipsia</i>)	Sakit kaki
Sering buang air kecil (<i>Poliuria</i>)	Infeksi jamur
Infeksi kelamin dan kulit	Penyembuhan luka lambat
Acanthosis Nigricans	Kelelahan
Penurunan berat badan	Mual
Sakit perut	Dehidrasi
Sakit kepala	Muntah
Wajah memerah	Penglihatan buram

Sumber : (Afroj A. Shaikh et al., 2022)

1.6.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan etiologinya, diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain (PERKENI, 2024, ADA 2025). Klasifikasi ini mencerminkan mekanisme patofisiologi yang mendasari gangguan metabolik tersebut.

a. Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1), yang sebelumnya dikenal sebagai *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM), merupakan bentuk diabetes yang bersifat autoimun dan mencakup sekitar 5–10% dari seluruh kasus diabetes. Kondisi ini ditandai oleh destruksi sel β pankreas yang dimediasi oleh sel T, sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut dan berujung pada hiperglikemia. Pada sebagian besar pasien, keberadaan autoantibodi terhadap sel β dapat dideteksi saat diagnosis, yang mencerminkan proses autoimun yang aktif. Dalam beberapa kasus, proses ini berkembang lebih lambat dan dikenal sebagai *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA), yang memiliki karakteristik klinis peralihan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Banday et al., 2020; Kazi & Blonde, 2001; Petersmann et al., 2018; Poznyak et al., 2020; ADA 2025).

b. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk paling dominan, mencakup sekitar 90–95% kasus diabetes. Diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Secara patofisiologis, resistensi insulin terjadi akibat gangguan berbagai jalur sinyal intraseluler yang menyebabkan penurunan sensitivitas jaringan perifer terutama otot, hati, dan jaringan adiposa terhadap insulin. Pada fase awal, tubuh mengompensasi kondisi ini melalui peningkatan sekresi insulin (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan normoglikemia. Namun, seiring progresivitas penyakit, kapasitas kompensasi sel β menurun sehingga terjadi defisiensi insulin relatif hingga absolut. Akibatnya, keseimbangan glukosa tidak dapat

dipertahankan dan hiperglikemia berkembang. DMT2 juga sering berkaitan dengan kondisi lain seperti sindrom metabolik, yang memperburuk risiko komplikasi kardiovaskular (Banday et al., 2020; Kazi & Blonde, 2001; Petersmann et al., 2018; ADA 2025).

c. Jenis Diabetes Spesifik Dengan Penyebab Yang Diketahui

Kelompok ini mencakup diabetes akibat gangguan eksokrin pankreas (seperti pankreatitis, fibrosis kistik, dan hemokromatosis), gangguan endokrin (misalnya sindrom Cushing, akromegali, dan feokromositoma), serta diabetes yang diinduksi oleh obat atau zat kimia seperti glukokortikoid dan interferon alfa. Selain itu, terdapat pula bentuk diabetes akibat kelainan genetik, baik yang memengaruhi fungsi sel β (misalnya *maturity-onset diabetes of the young* atau MODY) maupun aksi insulin (Banday et al., 2020; Kazi & Blonde, 2001; Petersmann et al., 2018; ADA 2025).

d. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional merupakan bentuk diabetes yang didiagnosis pertama kali selama kehamilan, dan umumnya pada trimester kedua atau ketiga, pada wanita tanpa riwayat diabetes sebelumnya. Kondisi ini ditandai oleh intoleransi glukosa yang muncul akibat perubahan hormonal selama kehamilan yang meningkatkan resistensi insulin. Pada awal kehamilan, kadar glukosa darah cenderung lebih rendah, namun meningkat pada trimester akhir seiring dengan peningkatan resistensi insulin. Insidensi diabetes gestasional dilaporkan bervariasi antara 1% hingga 14% dari seluruh kehamilan, tergantung pada populasi dan kriteria diagnostik yang digunakan (Banday et al., 2020; Kazi & Blonde, 2001; ADA 2025).

1.6.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena, sedangkan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer (PERKENI, 2024). Kriteria diagnosis diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. 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 Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia

Atau

Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT)

Sumber: (PERKENI., 2024)

1.6.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus terjadi akibat gangguan fungsi loop umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin yang menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara tidak normal. Kelainan yang disebabkan oleh disfungsi sel β menyebabkan sekresi insulin berkurang, membatasi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa. Proses awal terjadinya patogenesis, akan berkontribusi pada perkembangan penyakit, disfungsi sel β biasanya lebih parah daripada resistensi insulin. Namun, ketika ada disfungsi sel β dan resistensi, hiperglikemia diperkuat yang mengarah ke perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Resistensi insulin menyebabkan penurunan respons metabolik sel yang responsif terhadap insulin atau, pada tingkat sistemik, gangguan pada respons yang lebih rendah terhadap sirkulasi insulin oleh kadar glukosa darah. Ada tiga kategori resistensi insulin atau kondisi kekurangan insulin: (1) berkurangnya sekresi insulin oleh sel-sel; (2) antagonis insulin dalam plasma, karena hormon kontraregulasi atau badan nonhormonal yang mengganggu reseptor atau pensinyalan insulin; dan (3) gangguan respons insulin pada jaringan target. Tindakan insulin dipengaruhi oleh interaksi molekul tambahan, termasuk hormon pertumbuhan dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) dalam keadaan makan. Saat berpuasa, respons 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. Katekolamin akan meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis; glukokortikoid meningkatkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Terdapat tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang berperan utama dalam proses respons insulin di jaringan target, yaitu otot rangka, jaringan adiposa, dan hati (Galicia-Garcia

et al., 2020).

Tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2, tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, yang disebut sebagai *the egregious eleven*. Proses ini dapat dilihat pada Gambar 1. Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu (PERKENI, 2024):

a. Kegagalan sel beta pankreas

Diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, jika fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glukagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon. Dalam keadaan puasa, kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibandingkan dengan individu yang normal.

c. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan FFA dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas.

d. Otot

Pasien dengan DMT2 memiliki gangguan kinerja insulin yang multipel yang terletak di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

i. Hepar

Resistensi insulin pada pasien DMT2 yang berat akan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar meningkat.

j. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas, baik yang DM maupun non-DM, didapatkan keadaan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi terhadap resistensi insulin. Pada keadaan ini,

asupan makanan akan meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

k. Kolon/ Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi terhadap keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas, sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu dengan berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

l. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibandingkan dengan bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon, yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pasien dengan DMT2 memiliki defisiensi terhadap GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga meningkatkan glukosa darah setelah makan.

m. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DMT2. Ginjal akan memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian convoluted tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran *sodium glucose co-transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin.

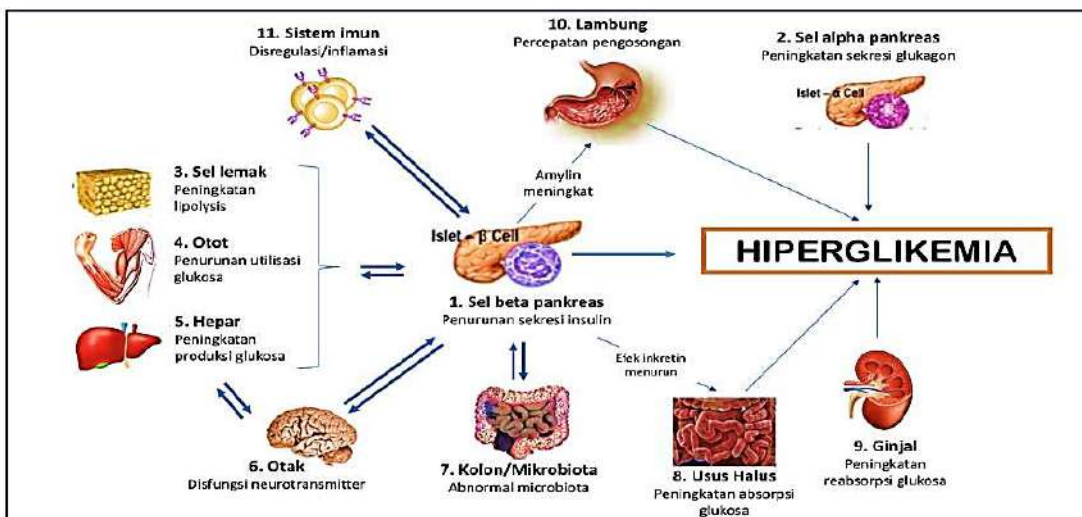
n. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

o. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respons fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah), yang merupakan bagian dari aktivasi sistem imun (*innate*) yang berhubungan erat dengan patogenesis DMT2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis DM tipe 2, yang dianggap sebagai kelainan imun (*immune disorder*). Kelainan metabolik lain yang berkaitan dengan inflamasi juga banyak terjadi pada DMT2 (PERKENI, 2024).



Gambar 1. The egregious eleven
Sumber (PERKENI, 2024)

1.6.1.6 Diabetes Melitus Dan Disfungsi Endotel (Kam & Ferch, 2000; Kaur et al., 2018; Ke et al., 2022; Poznyak et al., 2020; Robert Cronin et al., 2016)

Studi terkini menunjukkan bahwa hiperglikemia kronik berperan penting dalam terjadinya disfungsi endotel yang mendasari komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada diabetes melitus. Berbagai bukti klinis menunjukkan bahwa pengendalian glikemik yang optimal lebih efektif dalam mencegah komplikasi mikrovaskular dibandingkan dengan komplikasi makrovaskular, yang mengindikasikan adanya perbedaan mekanisme patogenesis di antara keduanya.

Secara molekuler, hiperglikemia menyebabkan kerusakan vaskular melalui ketidakseimbangan antara penurunan bioavailabilitas NO dan peningkatan produksi ROS serta RNS, yang pada akhirnya mengarah pada disfungsi endotel.

Selain melalui peningkatan stres oksidatif, hiperglikemia juga mengaktifkan berbagai jalur metabolik yang berperan dalam kerusakan vaskular, seperti peningkatan AGEs dan interaksinya dengan reseptor RAGE, peningkatan aktivitas jalur poliol dan heksosamin, serta aktivasi PKC. Aktivasi jalur-jalur tersebut akan berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif yang merupakan mekanisme utama dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2 dan resistensi insulin. Studi eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan biomarker stres oksidatif, seperti LDL teroksidasi dan F2-isoprostano, berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes, meskipun hubungan tersebut dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti indeks massa tubuh (IMT).

Peningkatan produksi ROS tidak hanya mengganggu metabolisme glukosa melalui jalur glikolisis, tetapi juga mengalihkan metabolisme ke jalur alternatif seperti poliol dan heksosamin, sehingga memperburuk kondisi metabolik sel. Selain itu, aktivasi enzim *nuclear poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) akibat kerusakan DNA dapat menghambat aktivitas enzim *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*, yang selanjutnya meningkatkan akumulasi metabolit toksik. Kondisi ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, apoptosis sel endotel, serta gangguan fungsi vaskular secara progresif.

Reactive oxygen species dapat dianggap sebagai jalur akhir utama dalam disfungsi vaskular akibat hiperglikemia. *Reactive oxygen species* tidak hanya menginaktivasi NO, tetapi juga secara langsung memicu apoptosis dan remodeling vaskular. Selain itu, hiperglikemia meningkatkan pembentukan AGEs, akumulasi sorbitol melalui jalur poliol, serta aktivasi NF- κ B, yang berperan dalam proses inflamasi vaskular. Akumulasi sorbitol diketahui berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi mikrovaskular, terutama retinopati diabetik.

Aktivasi PKC, khususnya isoform PKC- β , merupakan salah satu mekanisme penting yang menghubungkan hiperglikemia dengan inflamasi, disfungsi endotel, dan resistensi insulin. PKC diaktifkan oleh peningkatan diacylglycerol (DAG) pada kondisi hiperglikemia dan kelebihan asam lemak. Aktivasi PKC- β menyebabkan hambatan pada jalur PI3K/Akt, sehingga menurunkan fosforilasi eNOS dan produksi NO. Selain itu, PKC juga mengaktifkan NF- κ B yang meningkatkan ekspresi molekul adhesi, sitokin proinflamasi, dan kemokin, sehingga memperkuat respons inflamasi pada dinding pembuluh darah.

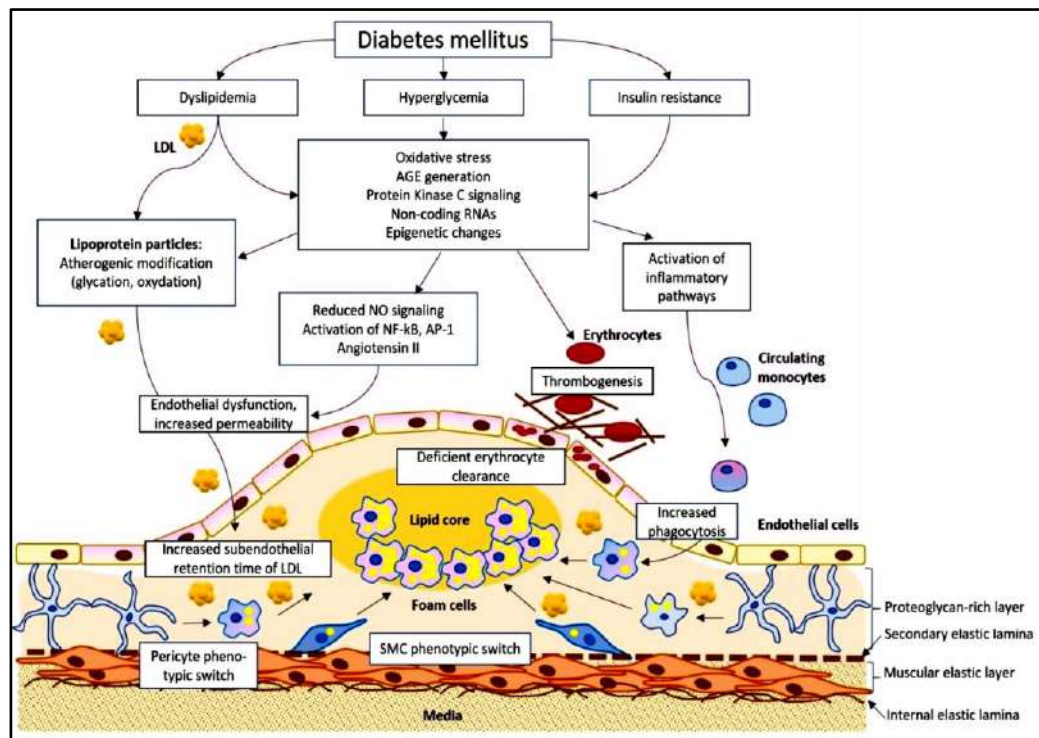
Insulin akan berperan dalam mempertahankan fungsi endotel melalui aktivasi jalur PI3K/Akt yang merangsang produksi NO, dalam keadaan normal. Namun, pada keadaan resistensi insulin, jalur ini terganggu sehingga terjadi ketidakseimbangan dengan jalur MAPK/ERK yang bersifat proinflamasi. Aktivasi jalur MAPK meningkatkan ekspresi mediator inflamasi seperti VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, dan PAI-1, yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan keadaan protrombotik.

Keadaan hiperglikemia, juga dapat meningkatkan ekspresi faktor koagulasi seperti PAI-1, sehingga menciptakan kondisi protrombotik. Selain itu, pembentukan AGEs menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi matriks ekstraseluler serta meningkatkan produksi radikal bebas melalui aktivasi RAGE. *Advanced glycation end products* juga menurunkan ekspresi eNOS dan meningkatkan ekspresi endothelin-1 (ET-1), yang memperburuk disfungsi endotel. Secara keseluruhan, berbagai produk metabolik yang terbentuk akibat hiperglikemia, seperti AGEs, ROS, RNS, methylglyoxal, dan diacylglycerol, berkontribusi terhadap kerusakan vaskular pada diabetes.

Resistensi insulin sebagai karakteristik utama diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh penurunan respons jaringan terhadap insulin, terutama pada otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Kondisi ini sering kali telah terjadi sebelum munculnya hiperglikemia dan sangat berkaitan dengan obesitas. Jalur sinyal insulin melibatkan dua jalur utama, yaitu jalur PI3K yang berperan dalam efek metabolik dan produksi NO, serta jalur MAPK yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel dan produksi endothelin-1. Pada resistensi insulin, terjadi gangguan pada jalur PI3K yang menyebabkan penurunan produksi NO, sementara jalur MAPK tetap aktif atau meningkat sehingga meningkatkan produksi ET-1 dan memperburuk disfungsi endotel. Selain itu, resistensi insulin meningkatkan pelepasan FFA dari jaringan adiposa, yang berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif dan aktivasi PKC. Kelebihan FFA juga berperan dalam pembentukan profil lipid yang aterogenik, sehingga memperburuk dislipidemia. Kondisi ini disertai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan CRP yang mencerminkan adanya inflamasi kronis derajat rendah.

Peningkatan kadar FFA dalam sirkulasi juga menyebabkan lipotoksitas yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel. *Free fatty acid* akan meningkatkan produksi ROS melalui aktivasi enzim NADPH oksidase dan disfungsi mitokondria, serta menyebabkan inaktivasi enzim protektif seperti eNOS dan prostasiklin sintase. Selain itu, FFA mengaktifkan NF- κ B dan menghambat jalur PI3K/Akt melalui aktivasi IKK α dan PKC, sehingga menurunkan produksi NO. Sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif, apoptosis sel endotel, dan inflamasi vaskular. Secara keseluruhan, glukotoksitas dan lipotoksitas berkonvergensi pada satu mekanisme utama, yaitu

stres oksidatif, yang menjadi jalur sentral dalam terjadinya disfungsi endotel pada diabetes melitus. Keadaan ini menjelaskan hubungan antara resistensi insulin, dislipidemia, dan komplikasi vascular pada pasien diabetes melitus. Mekanisme disfungsi endotel pada pasien diabetes dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme disfungsi endotel diabetes melitus

Sumber : (Poznyak, 2020)

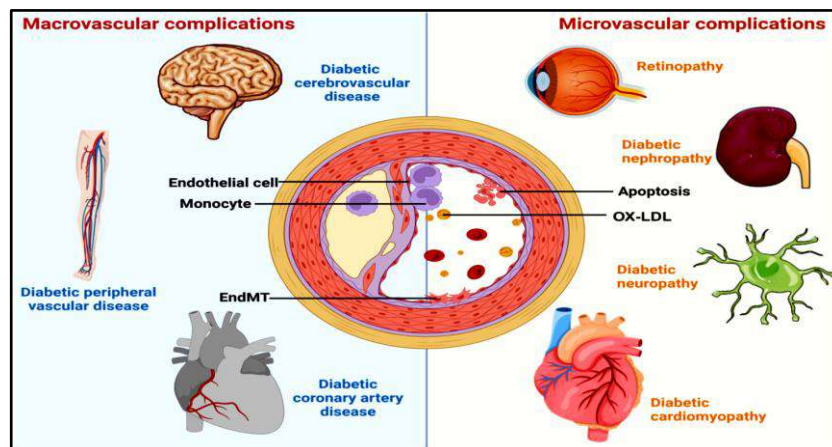
1.6.1.7 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 (Asmat et al., 2016; Jia et al., 2024)

Secara umum, komplikasi diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut merupakan kondisi jangka pendek yang sering terjadi akibat ketidakseimbangan metabolik yang cepat, meliputi hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, serta keadaan hiperglikemik hiperosmolar non-ketonik. Sementara itu, komplikasi kronis berkembang secara progresif dalam jangka panjang dan mencakup berbagai kerusakan organ target, seperti nefropati diabetik, neuropati, retinopati, serta mikroangiopati. Selain itu, komplikasi kronis juga melibatkan sistem makrovaskular, yang ditandai dengan terjadinya aterosklerosis dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.

Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan kadar hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) memiliki hubungan yang signifikan dengan

peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Setiap kenaikan HbA1c sebesar 1% dilaporkan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular sebesar 11% hingga 16%. Data dari *Swedish National Diabetes Register* menunjukkan bahwa peningkatan HbA1c terbukti merupakan prediktor kuat terhadap kejadian penyakit kardiovaskular, stroke, serta mortalitas total pada pasien DMT 2 yang diikuti dalam periode rata-rata 5,6 tahun.

Peningkatan risiko morbiditas pada diabetes melitus dikaitkan dengan risiko signifikan pada berbagai organ, dengan risiko sebesar 2–3% untuk stroke, 2–5% untuk penyakit kardiovaskular, sekitar 20% untuk kebutaan akibat retinopati diabetik, serta hingga 40% untuk amputasi ekstremitas yang berkaitan dengan penyakit arteri perifer. Temuan ini menegaskan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit sistemik dengan dampak luas terhadap berbagai organ, baik melalui mekanisme mikrovaskular maupun makrovaskular. Komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular diabetes melitus dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Komplikasi diabetes melitus
Sumber : (Yang et al., 2024)

1.6.1.8 Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus (PERKENI, 2024)

Pengendalian diabetes dilakukan berdasarkan hasil evaluasi status metabolik yang meliputi IMT, tekanan darah, kendali glikemik dan profil lipid. Target glikemik digunakan dengan mempertimbangkan berbagai faktor seperti usia, lama menderita DM, riwayat hipoglikemia dan adanya penyakit penyerta, serta adanya komplikasi kardiovaskular. Target penengendalian pasien dengan diabetes melitus ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Target pengendalian pada pasien diabetes

Parameter	Target
IMT	18.5-22.9 kg/m ²
Tekanan darah sistolik	<140 mmHg
Tekanan darah diastolik	<90 mmHg
HbA1c	<7%
Glukosa darah preprandial kapiler	80-130 mg/dL
Glukosa darah 1-2 jam post prandial kapiler	<180 mg/dL
Kolesterol LDL	<100 mg/dL (risiko sedang) <70 mg/dL (risiko tinggi) <55 mg/dL (risiko sangat tinggi)
Kolesterol non-HDL	<130 mg/dL (risiko sedang) <100 mg/dL (risiko tinggi) <80 mg/dL (risiko sangat tinggi)
Trigliserida	<150 mg/dL
Apo-B	<90 mg/dL

(Sumber: PERKENI 2024)

1.6.2 Profil Lipid

1.6.2.1 Definisi

Lipoprotein merupakan partikel kompleks dalam plasma yang tersusun atas inti lipid berupa ester kolesterol dan trigliserida, yang diselubungi oleh kolesterol bebas, fosfolipid, serta apolipoprotein. Klasifikasi lipoprotein didasarkan pada ukuran, densitas, komposisi lipid, serta jenis apolipoprotein yang menyusunnya. Apolipoprotein memiliki peran krusial tidak hanya sebagai komponen struktural, tetapi juga sebagai ligan reseptor dan regulator enzim dalam metabolisme lipid, sehingga berperan penting dalam homeostasis lipid dan patogenesis penyakit aterosklerosis (Wengrofsky, 2019.; Feingold, 2020).

1.6.2.2 Klasifikasi Lipoprotein (Access, n.d.; Feingold, 2020; Pe et al., 2015)

Secara umum, lipoprotein diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok utama, yaitu kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), serta lipoprotein(a) [Lp(a)]. Setiap fraksi lipoprotein memiliki karakteristik metabolik dan implikasi klinis yang berbeda, terutama dalam kaitannya dengan risiko aterosklerosis.

a. Kilomikron dan Kilomikron Remnant

Kilomikron merupakan lipoprotein dengan ukuran terbesar dan densitas paling rendah, yang kaya akan trigliserida dan berfungsi dalam transport lipid eksogen dari usus ke jaringan perifer dan hati. Struktur kilomikron distabilkan oleh Apo B-48 yang disintesis di usus. Sisa metabolisme kilomikron (kilomikron remnant) selanjutnya diambil oleh hati dan berperan dalam siklus metabolisme lipid lebih lanjut.

b. *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

Very low-density lipoprotein akan disintesis di hati dan berfungsi sebagai pengangkut utama trigliserida endogen ke jaringan perifer. Partikel ini mengandung apolipoprotein B-100 sebagai komponen struktural utama dan ligan bagi reseptor LDL. Dalam sirkulasi, trigliserida VLDL dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), menghasilkan partikel IDL yang lebih kecil dan lebih kaya kolesterol. *Very low-density lipoprotein* memiliki peran penting sebagai penghubung antara jalur metabolisme lipid eksogen dan endogen, serta berkontribusi terhadap pembentukan partikel lipoprotein aterogenik.

c. *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)*

Intermediate Density Lipoprotein merupakan hasil antara dari katabolisme VLDL dan mengandung apolipoprotein B-100 serta Apo E. Partikel ini bersifat aterogenik karena kandungan kolesterolnya yang tinggi dan kemampuannya untuk berinteraksi dengan dinding vaskular. *Intermediate-density lipoprotein* dapat diambil oleh hati atau mengalami transformasi lebih lanjut menjadi LDL

d. *Low-Density Lipoprotein (LDL)*

Low-Density Lipoprotein merupakan fraksi lipoprotein utama yang bertanggung jawab atas transport kolesterol ke jaringan perifer. LDL memiliki peran sentral dalam patogenesis aterosklerosis, terutama ketika mengalami modifikasi oksidatif. *Small dense LDL* memiliki potensi aterogenik yang lebih tinggi karena lebih mudah mengalami oksidasi, lebih mudah menembus dinding vaskular, serta memiliki afinitas tinggi terhadap proteoglikan subendotelial. Akumulasi LDL teroksidasi akan memicu respons inflamasi dan pembentukan plak aterosklerotik.

e. *High-Density Lipoprotein (HDL)*

High-density lipoprotein berperan dalam proses reverse cholesterol transport, yaitu mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati untuk diekskresikan. *High-Density Lipoprotein*, memiliki sifat protektif melalui aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, dan antiapoptotik. Komponen utama HDL adalah apolipoprotein A-I, yang berperan penting dalam stabilitas dan fungsi partikel HDL. Dengan demikian, HDL berperan dalam menghambat proses aterosklerosis.

f. *Lipoprotein A (Lp a)*

Lipoprotein A merupakan varian dari LDL yang memiliki tambahan apolipoprotein(a) yang terikat pada Apo B-100 melalui ikatan disulfida. Kadar Lp(a) sebagian besar ditentukan secara genetik dan memiliki variasi yang luas antarindividu. Secara klinis, Lp(a) dikenal sebagai faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskular karena sifat proaterogenik dan prothrombotiknya.

g. Triglicerida

Triglicerida merupakan bentuk utama penyimpanan energi dalam tubuh yang terdiri dari tiga asam lemak yang teresterifikasi dengan gliserol. Dalam kondisi fisiologis, triglicerida disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL, sedangkan dalam jaringan adiposa berfungsi sebagai cadangan energi. Pada kondisi patologis, seperti resistensi insulin dan kelebihan asupan energi, terjadi peningkatan kadar triglicerida yang berkontribusi terhadap dislipidemia dan peningkatan risiko aterosklerosis. Selain itu, akumulasi triglicerida dalam hepatosit dapat menyebabkan steatosis hati.

1.6.2.3 Dislipidemia Pada Diabetes Melitus (Galicia-garcia et al., 2020)

Dislipidemia merupakan salah satu karakteristik utama pada pasien dengan DM2 dan berperan dalam meningkatkan risiko aterosklerosis dan mortalitas kardiovaskular. Pola dislipidemia diabetik bersifat khas, yaitu ditandai dengan peningkatan kadar triglicerida, peningkatan TRL, dominasi partikel sdLDL yang lebih aterogenik, serta penurunan kadar HDL. Profil lipid ini tidak hanya mencerminkan gangguan metabolisme lipid, tetapi juga merupakan manifestasi dari gangguan metabolik sistemik yang melibatkan resistensi insulin, hiperglikemia kronik, hiperinsulinemia, serta disfungsi jaringan adiposa yang ditandai dengan perubahan sekresi adipokin dan adipositokin proinflamasi.

Secara patofisiologis, resistensi insulin berperan sebagai faktor kunci yang menghubungkan gangguan metabolisme glukosa dan lipid. Pada kondisi ini, terjadi peningkatan lipolisis di jaringan adiposa yang menyebabkan pelepasan FFA secara berlebihan ke dalam sirkulasi. Peningkatan aliran FFA ke hati akan merangsang sintesis triglicerida dan sekresi VLDL, sehingga meningkatkan konsentrasi TRL dalam plasma. Studi epidemiologi dan eksperimental menunjukkan bahwa lipoprotein kaya triglicerida beserta sisa metaboliknya memiliki peran penting dalam proses aterogenesis, terutama melalui mekanisme deposisi kolesterol pada dinding arteri, aktivasi sel inflamasi, serta induksi disfungsi endotel.

Triglyceride-Rich Lipoproteins merupakan kelompok lipoprotein yang heterogen, terdiri atas partikel yang berasal dari usus maupun hati, yaitu kilomikron dan sisa kilomikron yang mengandung apolipoprotein B-48, serta VLDL dan sisa VLDL yang mengandung apolipoprotein B-100. Variasi ukuran, densitas, dan komposisi apolipoprotein pada TRL menentukan sifat aterogeniknya. Partikel sisa TRL diketahui memiliki kemampuan untuk menembus lapisan endotel dan terakumulasi dalam ruang subendotelial, sehingga memicu respons inflamasi dan pembentukan plak aterosklerotik.

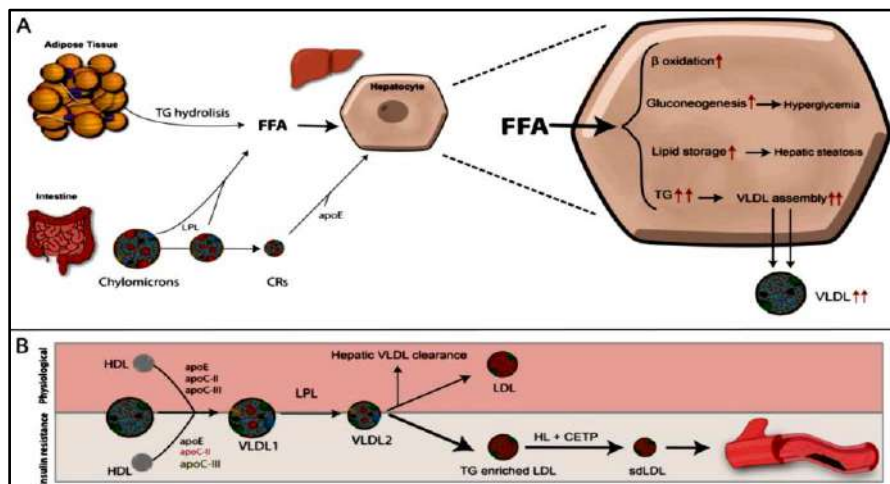
Kilomikron berfungsi untuk mengangkut lipid eksogen dari usus ke jaringan perifer dan hati. Setelah memasuki sirkulasi, kilomikron akan memperoleh

apolipoprotein tambahan seperti Apo E dan Apo C dari HDL, yang memungkinkan aktivasi LPL melalui Apo C-II. Enzim ini menghidrolisis trigliserida dalam inti kilomikron menjadi asam lemak bebas yang kemudian dimanfaatkan oleh jaringan. Proses ini secara bertahap menghasilkan sisa kilomikron yang selanjutnya diambil oleh hati melalui reseptor spesifik. Asam lemak bebas yang dihasilkan dari lipolisis, bersama dengan sisa kilomikron, menjadi substrat utama dalam sintesis dan sekresi VLDL oleh hepatosit.

Partikel VLDL yang disekresikan ke dalam sirkulasi akan mengalami proses lipolisis bertahap melalui aksi LPL, yang menghasilkan partikel yang lebih kecil seperti VLDL1, VLDL2, dan VLDL3, kemudian bertransformasi menjadi IDL, dan akhirnya menjadi LDL. Dalam kondisi normal, proses produksi, metabolisme, dan klirens lipoprotein berlangsung secara efisien dan terkoordinasi. Namun, pada keadaan resistensi insulin dan diabetes melitus, terjadi gangguan pada proses ini yang ditandai dengan penurunan aktivitas LPL, peningkatan produksi VLDL, serta gangguan klirens lipoprotein kaya trigliserida.

Gangguan metabolisme ini tidak hanya meningkatkan kadar TRL, tetapi juga berkontribusi terhadap pembentukan sdLDL, yang memiliki sifat lebih aterogenik. Partikel sdLDL lebih mudah mengalami oksidasi, memiliki afinitas tinggi terhadap proteoglikan dinding pembuluh darah, serta lebih sulit dieliminasi dari sirkulasi. Selain itu, penurunan kadar HDL pada DM2 menyebabkan berkurangnya kapasitas reverse kolesterol transport, sehingga mempercepat akumulasi kolesterol dalam dinding vaskular.

Selanjutnya, dislipidemia diabetik juga berkaitan erat dengan proses inflamasi kronis derajat rendah dan stres oksidatif. Interaksi antara TRL, sdLDL, dan sel endotel memicu aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B, peningkatan ekspresi molekul adhesi, serta infiltrasi makrofag ke dalam dinding pembuluh darah. Hal ini memperkuat konsep bahwa dislipidemia pada DM2 tidak hanya merupakan gangguan kuantitatif lipid, tetapi juga gangguan kualitatif yang berperan dalam mempercepat proses aterosklerosis. Dengan demikian, dislipidemia diabetik merupakan hasil interaksi kompleks antara resistensi insulin, gangguan metabolisme lipid, dan proses inflamasi vaskular. Kondisi ini menjadi salah satu determinan utama dalam perkembangan komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2, sehingga penilaian profil lipid tidak hanya penting sebagai parameter biokimia, tetapi juga sebagai indikator risiko kardiovaskular secara keseluruhan. Mekanisme dislipidemia pada diabetes melitus dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 4. Mekanisme dislipidemia pada diabetes melitus
Sumber : (Galicia-garcia et al., 2020)

1.6.2.4 Peran dislipidemia dalam aterosklerosis dan disfungsi endotel (Jia et al., 2024; Petkova et al., 2024)

Dislipidemia pada diabetes melitus tidak hanya berkontribusi terhadap proses aterosklerosis melalui akumulasi lipid, tetapi juga berperan langsung dalam memicu disfungsi endotel sebagai tahap awal kerusakan vaskular. Disfungsi endotel ditandai oleh ketidakseimbangan antara faktor vasodilator, seperti NO, dan faktor vasokonstriktor, terutama ET-1. Dalam kondisi fisiologis, keseimbangan ini menjaga homeostasis vaskular; namun, pada keadaan dislipidemia diabetik, keseimbangan tersebut terganggu akibat peningkatan stres oksidatif dan inflamasi kronis.

Peningkatan kadar lipoprotein aterogenik, terutama LDL dan TRL, berperan dalam menurunkan bioavailabilitas NO melalui mekanisme oksidatif. Partikel LDL yang mengalami oksidasi menjadi oxidized LDL (oxLDL) dapat menghambat aktivitas eNOS, sehingga produksi NO menurun. Selain itu, oxLDL juga merangsang peningkatan produksi Endothelin-1 melalui aktivasi jalur inflamasi dan stres oksidatif, yang semakin memperburuk disfungsi endotel. Pada kondisi diabetes melitus, ekspresi ET-1 meningkat secara signifikan sebagai respons terhadap hiperglikemia, resistensi insulin, serta paparan lipoprotein aterogenik. Studi eksperimental menunjukkan bahwa oxLDL dan FFA dapat menginduksi ekspresi gen ET-1 melalui aktivasi jalur NF- κ B dan PKC, yang berperan dalam regulasi respons inflamasi dan vaskular.

Selain efek vasokonstriksi, ET-1 juga memiliki peran pleiotropik dalam patogenesis aterosklerosis, antara lain meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular, meningkatkan produksi matriks ekstraseluler, serta memperkuat respons inflamasi pada dinding pembuluh darah. ET-1 juga berinteraksi secara antagonistik dengan NO, di mana peningkatan ET-1 dan penurunan NO akan menciptakan kondisi prokontraktif, proinflamasi, dan proaterogenik.

Dislipidemia diabetik akan menyebabkan peningkatan TRL dan sdLDL, tidak hanya menyebabkan deposisi lipid, tetapi juga mempercepat aktivasi sel endotel dan meningkatkan ekspresi ET-1. Hal ini diperkuat oleh kondisi resistensi insulin yang menyebabkan gangguan jalur PI3K/Akt (yang berperan dalam produksi NO) dan dominasi jalur MAPK yang meningkatkan produksi ET-1. Dengan demikian, resistensi insulin secara langsung berkontribusi terhadap ketidakseimbangan antara NO dan ET-1. Lebih lanjut, peningkatan kadar ET-1 juga berhubungan dengan derajat keparahan disfungsi endotel dan progresivitas komplikasi vaskular pada pasien diabetes. Beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa kadar ET-1 yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, hipertensi, serta komplikasi mikrovaskular seperti nefropati dan retinopati diabetik. Hal ini menunjukkan bahwa ET-1 tidak hanya berperan sebagai mediator patofisiologis, tetapi juga sebagai biomarker potensial dalam menilai disfungsi endotel pada diabetes.

Secara keseluruhan, interaksi antara dislipidemia, stres oksidatif, inflamasi, dan resistensi insulin akan berhubungan dengan peningkatan ekspresi ET-1 dan penurunan bioavailabilitas NO. Ketidakseimbangan ini menjadi mekanisme utama terjadinya disfungsi endotel, yang selanjutnya berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis dan komplikasi vaskular pada diabetes melitus tipe 2.

1.6.3 Hemoglobin Terглиkosisilasi (HbA1c) (Freitas et al., 2017; Iqbal et al., 2024; Kurniawan, 2024)

Hemoglobin terглиkosisilasi adalah fraksi hemoglobin yang terbentuk melalui proses glikasi nonenzimatik antara glukosa dan residu valin terminal-N pada rantai beta hemoglobin. Proses ini bersifat *ireversibel* dan terjadi antara molekul glukosa dan hemoglobin dalam eritrosit. Konsentrasi HbA1c akan dipengaruhi oleh kadar glukosa darah dan umur eritrosit, yang secara fisiologis berkisar sekitar 120 hari. Proses glikasi ini berlangsung secara kontinu sepanjang masa hidup eritrosit, sehingga kadar HbA1c mencerminkan rerata kadar glukosa darah dalam periode 2-3 bulan terakhir. Secara kuantitatif, kadar glukosa darah dalam satu bulan terakhir memberikan kontribusi terbesar terhadap pembentukan HbA1c, yaitu sekitar 50%, sedangkan kadar glukosa dalam 2–3 bulan sebelumnya masing-masing berkontribusi sekitar 25%. Oleh karena itu, setiap kondisi yang memengaruhi umur eritrosit, seperti anemia atau gangguan hemolitik, dapat memengaruhi interpretasi kadar HbA1c.

Selain mencerminkan kontrol glikemik, pembentukan HbA1c memiliki keterkaitan erat dengan pembentukan AGEs, yang merupakan produk akhir dari proses glikasi yang lebih lanjut dan kompleks. Baik HbA1c maupun AGEs dapat digunakan sebagai indikator paparan hiperglikemia kronik jangka panjang. Secara klinis, parameter ini tidak hanya menggambarkan kepatuhan pasien terhadap terapi dan modifikasi gaya hidup, tetapi juga memiliki nilai prediktif terhadap perkembangan komplikasi diabetes. Pembentukan AGEs diketahui berperan dalam memicu stres

oksidatif, inflamasi vaskular, serta disfungsi endotel, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap kerusakan organ target.

Sejumlah penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara HbA1c dengan profil lipid. Peningkatan kadar HbA1c dilaporkan berkorelasi positif dengan peningkatan kolesterol total dan LDL, serta berkorelasi negatif dengan kadar HDL. Hal ini memperkuat konsep bahwa hiperglikemia kronik dan dislipidemia merupakan dua komponen yang saling berinteraksi dalam meningkatkan risiko aterosklerosis. Diabetes melitus sendiri merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan aterosklerosis, di mana perubahan struktur dan stabilitas plak ateromatosa berperan dalam terjadinya penyakit jantung iskemik dan infark miokard.

Suatu studi epidemiologi dan meta-analisis menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas jangka panjang dan kejadian infark miokard, bahkan pada populasi non-diabetes. Penelitian meta-analisis oleh Geng et al. yang melibatkan lebih dari 18.000 subjek menunjukkan bahwa individu dengan kadar HbA1c tinggi memiliki risiko kematian jangka panjang yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan individu dengan kadar HbA1c rendah. Temuan ini menegaskan bahwa HbA1c tidak hanya berperan sebagai indikator glikemik, tetapi juga sebagai penanda risiko kardiovaskular secara umum. Peningkatan HbA1c ini juga terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular. Studi oleh Yaprak dan Keskin menunjukkan bahwa setiap peningkatan kadar HbA1c secara signifikan meningkatkan risiko neuropati dan retinopati diabetik. Sebaliknya, pengendalian glikemik yang baik memberikan efek protektif terhadap berbagai komplikasi diabetes. Penelitian oleh Boye et al. menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan kadar HbA1c <7% memiliki risiko yang lebih rendah terhadap komplikasi kardiovaskular, serebrovaskular, neuropati, nefropati, serta penyakit vaskular perifer dibandingkan dengan pasien dengan kontrol glikemik yang tidak optimal.

Beberapa studi juga menunjukkan adanya hubungan nonlinier antara kadar HbA1c dan risiko komplikasi. Penelitian oleh Tan et al. melaporkan bahwa kadar HbA1c dalam rentang 6–8% memiliki risiko komplikasi dan mortalitas yang paling rendah, sedangkan kadar HbA1c yang terlalu tinggi maupun terlalu rendah justru berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian makrovaskular hingga kematian. Hal ini menunjukkan bahwa keseimbangan dalam pengendalian glikemik sangat penting dan target terapi harus disesuaikan secara individual.

Peningkatan HbA1c mencerminkan keadaan hiperglikemia kronik yang berhubungan dengan peningkatan pembentukan AGEs, aktivasi jalur inflamasi, serta peningkatan stres oksidatif. Kondisi ini akan menurunkan bioavailabilitas NO dan

meningkatkan ekspresi ET-1, yang merupakan mediator vasokonstriktor utama. Ketidakseimbangan antara NO dan ET-1 menjadi dasar terjadinya suatu disfungsi endotel, yang merupakan tahap awal dalam perkembangan aterosklerosis dan komplikasi vaskular pada diabetes melitus tipe 2.

1.6.4 Endothelin-1

1.6.4.1 Definisi

Endothelin-1 merupakan peptida vasoaktif yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1988 sebagai salah satu vasokonstriktor endogen paling poten yang dihasilkan oleh sel endotel vaskular. Endothelin-1 termasuk dalam keluarga endothelin yang terdiri dari tiga isoform, yaitu Endothelin-1 (ET-1), Endothelin-2 (ET-2), dan Endothelin-3 (ET-3), yang masing-masing memiliki distribusi jaringan dan fungsi biologis yang berbeda. Ketiga isoform tersebut merupakan peptida yang terdiri dari 21 asam amino dan dikodekan oleh gen yang berbeda pada kromosom 6, 1, dan 20. Dari ketiga isoform tersebut, ET-1 merupakan yang paling dominan dan memiliki peran fisiologis serta patologis yang paling signifikan, terutama dalam regulasi tonus vaskular dan homeostasis endotel, ET-2 dan ET-3, meskipun memiliki struktur serupa, lebih banyak berperan dalam fungsi imun dan proliferasi sel, serta dikaitkan dengan proses patologis tertentu seperti inflamasi dan keganasan (Alcendor, 2020; Hopfner & Gopalakrishnan, 2014; Mada et al., 2022; Maslat et al., 2024).

1.6.4.2 Sintesis Endothelin-1

Sintesis ET-1 merupakan proses kompleks yang melibatkan beberapa tahapan enzimatik. Endothelin-1 awalnya disintesis sebagai preproendothelin-1, yang kemudian diproses menjadi bentuk intermediate yang tidak aktif, yaitu *big endothelin-1* (big ET-1). Selanjutnya, big ET-1 diubah menjadi bentuk aktif ET-1 melalui aksi *endothelin-converting enzyme* (ECE). Selain jalur klasik ini, terdapat jalur alternatif yang melibatkan enzim seperti chymase dan neprilysin dalam menghasilkan ET-1 matang. Meskipun awalnya diidentifikasi pada sel endotel, saat ini diketahui bahwa ET-1 juga diproduksi oleh berbagai jenis sel lain, termasuk sel otot polos vaskular, sel epitel, makrofag, dan sel imun lainnya. Regulasi sintesis dari ET-1 akan dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti hipoksia, sitokin proinflamasi, angiotensin II, trombin, serta stres oksidatif. Faktor transkripsi seperti *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) dan *activator protein-1* (AP-1) berperan penting dalam mengatur ekspresi gen ET-1, sehingga memungkinkan peningkatan produksi ET-1 pada kondisi patologis seperti diabetes melitus (Alcendor, 2020; Hopfner & Gopalakrishnan, 2014; Mada et al., 2022; Maslat et al., 2024).

1.6.4.3 Reseptor Endothelin-1 (Banecki & Dora, 2023; Hopfner & Gopalakrishnan, 2014; Khidhir et al., 2022; Maslat et al., 2024)

Dalam keadaan fisiologis, ET-1 berada dalam keseimbangan dinamis dengan mediator vasodilator, terutama NO, sehingga mempertahankan homeostasis vaskular. Namun, pada keadaan DM2, keseimbangan ini terganggu, akibat pengaruh hiperglikemia kronik, resistensi insulin, peningkatan stres oksidatif, serta aktivasi respons inflamasi. Kondisi tersebut secara sinergis meningkatkan ekspresi ET-1 dan menurunkan bioavailabilitas NO, sehingga memicu terjadinya disfungsi endotel yang berperan dalam perkembangan komplikasi vaskular.

Jalur sinyal endothelin menunjukkan bahwa efek biologis ET-1 dimediasi melalui dua reseptor utama, yaitu reseptor ETA dan ETB, yang memiliki fungsi berbeda sesuai dengan distribusi selulernya. Aktivasi reseptor ETA pada sel otot polos vaskular menginisiasi jalur Gq/PLC/IP3-DAG, yang menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler (Ca^{2+}). Peningkatan Ca^{2+} kemudian berikatan dengan calmodulin dan mengaktifasi *myosin light chain kinase* (MLCK), yang berujung pada kontraksi otot polos dan terjadinya vasokonstriksi. Selain itu, jalur ini juga mengaktifasi protein kinase C (PKC) dan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), khususnya ERK1/2, yang meningkatkan produksi mediator proinflamasi seperti *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), TNF- α , dan IL-6. Aktivasi jalur ini berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi vaskular, proliferasi sel otot polos, serta remodeling dinding pembuluh yang menjadi dasar proses aterosklerosis.

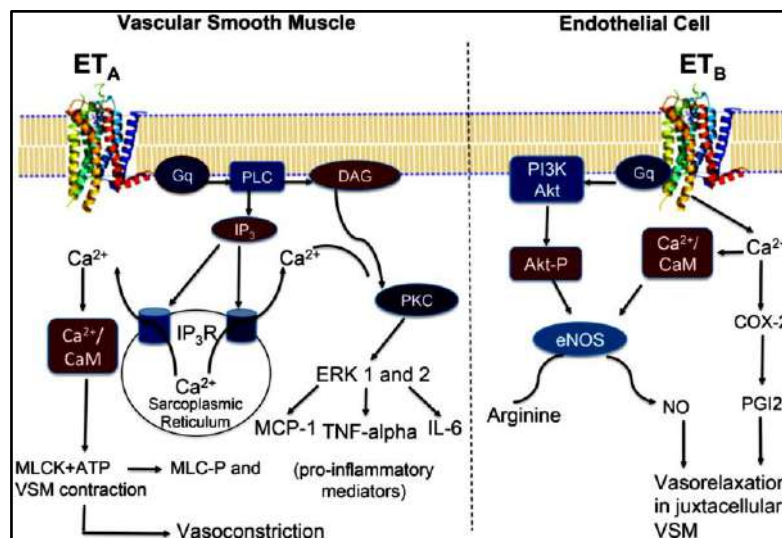
Sebaliknya, aktivasi reseptor ETB yang terutama terdapat pada sel endotel menginduksi jalur sinyal yang bersifat protektif. Aktivasi reseptor ini merangsang jalur *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K)/Akt dan jalur kalsium/calmodulin, yang mengarah pada aktivasi eNOS dan peningkatan produksi NO. Selain itu, aktivasi ETB juga merangsang *cyclooxygenase-2* (COX-2), yang meningkatkan produksi PGI₂. Kedua mediator tersebut berperan penting dalam vasodilatasi, penghambatan agregasi trombosit, serta perlindungan terhadap kerusakan endotel.

Kondisi diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya perubahan signifikan pada jalur transduksi sinyal endothelin. Hiperglikemia kronik meningkatkan pembentukan AGEs, mengaktifasi PKC, serta meningkatkan produksi ROS. Peningkatan stres oksidatif ini tidak hanya meningkatkan ekspresi ET-1, tetapi juga menurunkan aktivitas eNOS dan bioavailabilitas NO. Selain itu, resistensi insulin menyebabkan gangguan pada jalur PI3K/Akt yang berperan dalam produksi NO, sementara jalur MAPK tetap aktif atau bahkan meningkat, sehingga memperkuat produksi ET-1. Akibatnya, terjadi dominasi efek vasokonstriktor dan proinflamasi melalui reseptor ETA dibandingkan dengan efek protektif melalui reseptor ETB.

Peningkatan ET-1 juga memperburuk stres oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidase, yang menghasilkan radikal bebas seperti anion superoksida. Hal ini

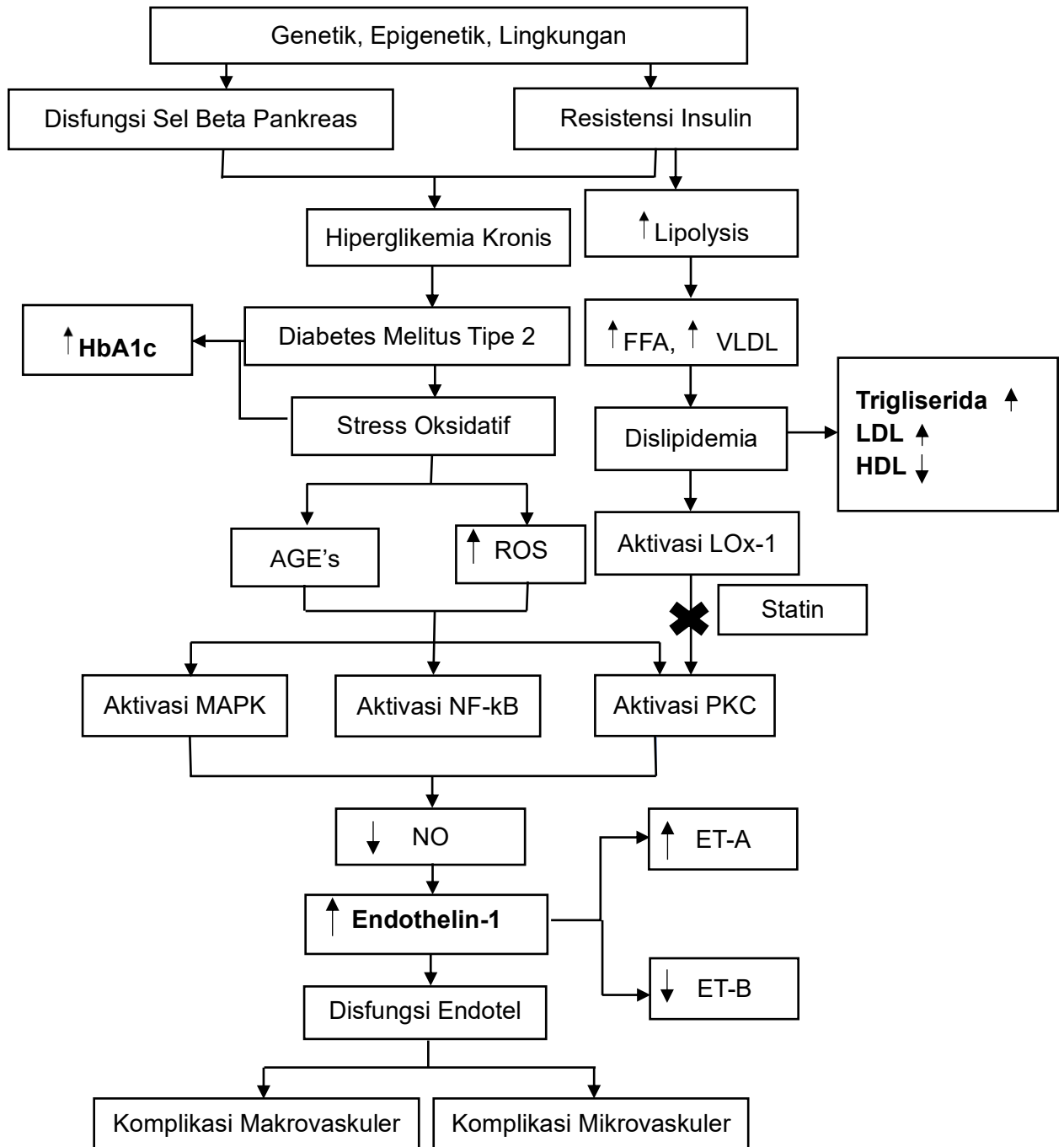
menciptakan suatu lingkaran patologis di mana peningkatan ROS akan semakin menurunkan bioavailabilitas NO sekaligus meningkatkan ekspresi ET-1. Selain itu, ET-1 juga berperan dalam meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular, meningkatkan ekspresi molekul adhesi, serta memperkuat infiltrasi sel inflamasi ke dalam dinding pembuluh darah.

Perubahan pada jalur pensinyalan endothelin pada diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan pergeseran dari kondisi fisiologis yang seimbang menuju keadaan patologis yang didominasi oleh efek vasokonstriksi, inflamasi, dan proses aterogenik. Ketidakseimbangan antara aktivitas reseptor ETA dan ETB berkontribusi secara signifikan terhadap terjadinya disfungsi endotel, yang merupakan tahap awal dalam perkembangan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Secara keseluruhan, jalur sinyal ET-1 pada diabetes melitus tipe 2 akan mencerminkan interaksi kompleks antara hiperglikemia, resistensi insulin, dislipidemia, stres oksidatif, dan inflamasi. Oleh karena itu, ET-1 tidak hanya berperan sebagai mediator patofisiologis, tetapi juga sebagai biomarker penting dalam menilai derajat disfungsi endotel dan risiko komplikasi vaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Reseptor ET-1 dapat dilihat pada Gambar 9.

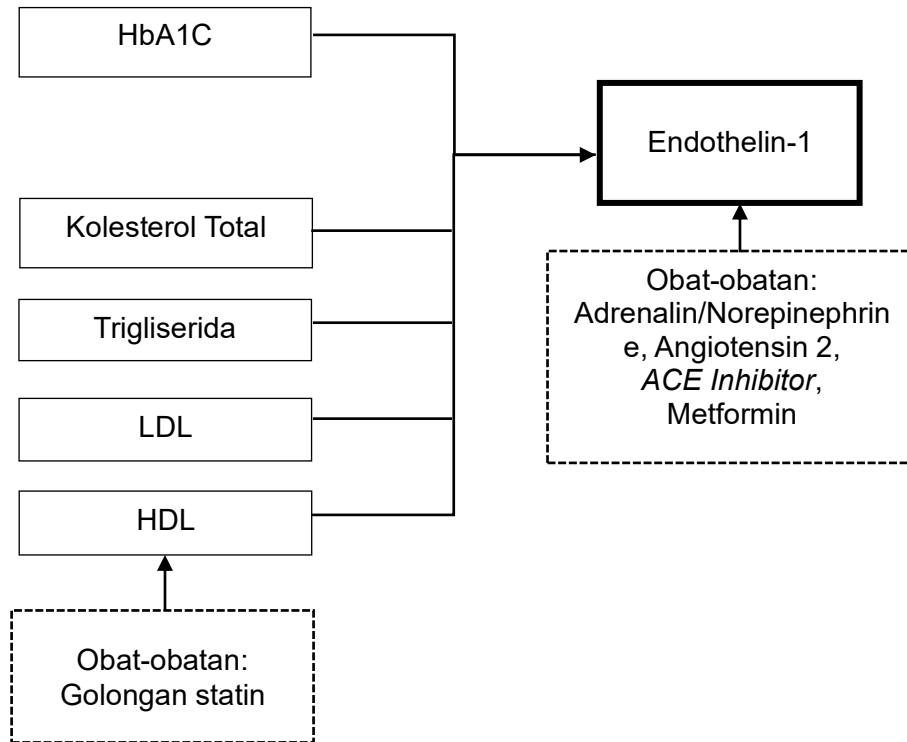


Gambar 5. Jalur sinyal klasik reseptor endothelin
Sumber : {Jenkins et al., 2021}

1.7 Kerangka Teori



1.8 Kerangka Konseptual



Keterangan:



= Variabel bebas



= Variabel terikat



= Variable perancu

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain *cross-sectional*.

2.2 Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

- a. Penelitian dilakukan di Poliklinik Endokrin RSUP Universitas Hasanuddin untuk pengambilan sampel dan data penelitian
- b. Instalasi Laboratorium Biologi Molekuler *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUM-RC) untuk pemeriksaan kadar Endothelin-1 serum menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Agustus 2025-Februari 2026

2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien rawat jalan yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 di Poliklinik RSUP Universitas Hasanuddin

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah semua pasien rawat jalan yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 di Poliklinik RSUP Universitas Hasanuddin serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.5 Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus besaran sampel untuk analitik korelatif numerik-numerik sebagai berikut;

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \cdot \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

- n = Besar sampel
 Z_{α} = Nilai standar kesalahan tipe satu ditetapkan 95% = 1,96
 Z_{β} = Nilai standar kesalahan tipe dua ditetapkan 80% = 0,84
 $\ln$ = Natural logarithm
r = Besar koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna ditetapkan 0,40

Berdasarkan rumus diatas, maka dapat dilakukan perhitungan yaitu

$$n = \left[\frac{1,96 + 0,84}{0,5 \cdot \ln \left(\frac{1 + 0,4}{1 - 0,4} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = 43,8 + 3 = 46,8 \approx 47$$

Jumlah minimum sampel pada penelitian ini sebanyak 47 sampel, tetapi sampel penelitian yang berhasil dikumpulkan adalah 80 sampel.

2.6 Kriteria Sampel Penelitian

2.6.1 Kriteria Inklusi

1. Subjek DM tipe 2 yang telah didiagnosis oleh klinisi di Poliklinik RSUP Universitas Hasanudin
2. Subjek dengan hasil pemeriksaan HbA1c dan profil lipid (kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL)
3. Bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

2.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Subjek dengan penyakit ginjal, penyakit hati, sepsis, keganasan dan HIV
2. Subjek Ibu hamil
3. Subjek dengan konsumsi obat adrenalin dan noreadrenalin, infeksi dan inflamasi
4. Sampel ikterik, lipemik dan lisis

2.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan penderita yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-Rumah Sakit Wahiddin Hudirohusodo Makassar dengan nomor 616A/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.

2.8 Cara Kerja

2.8.1 Alokasi Subyek

Dalam penelitian ini, subjek penelitian dialokasikan berdasarkan kelompok yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu orang dewasa berusia >18 tahun yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 dan melakukan pemeriksaan di Poliklinik RSUP Universitas Hasanudin dan bersedia ikut penelitian.

2.8.2 Cara Penelitian

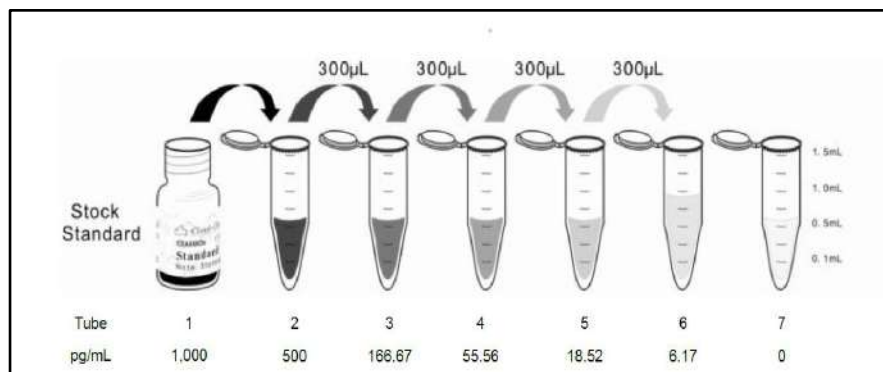
1. Mengajukan izin etik Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

2. Merekrut subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi .
3. Mengambil sampel darah dari subjek yang telah memberikan persetujuan tertulis.
4. Sampel darah yang telah diambil dianalisis di laboratorium menggunakan metode yang divalidasi untuk pengukuran kadar HbA1c, kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL serta Endothelin-1 serum.
5. Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium akan diolah menggunakan *software* statistik SPSS 26.
6. Hasil analisis statistik akan diinterpretasikan untuk menjawab hipotesis yang telah ditetapkan.

2.8.3 Prosedur Pemeriksaan Laboratorium Pemeriksaan Tes Endothelin-1 Serum

- 1) Tahap Pre Analitik
 - a) Persiapan pasien : tidak ada persiapan khusus
 - b) Jenis sampel: plasma
 - c) Stabilitas sampel : Sampel yang akan digunakan dalam waktu 5 hari dapat disimpan pada suhu 4 °C, jika tidak sampel harus disimpan pada suhu -20 °C (≤ 1 bulan) atau -80 °C (≤ 2 bulan)
 - d) Alat dan bahan :
 - a. Microplate ELISA 96 well
 - b. *Reference standard*
 - c. Reagen A
 - d. Reagen B
 - e. TMB *Substrate*
 - f. *Wash buffer (30x concentrate)*
 - g. *Standar diluent*
 - h. Diluent A
 - i. Diluent B
 - j. *Stop solution*
 - k. *Microplate reader with 450 $\pm$ 10nm filter*
 - l. *Precision single or multi-channel pipettes and disposable tips*
 - m. *Eppendorf Tubes for diluting samples*
 - n. *Deionized or distilled water*
 - o. *Absorbent paper for blotting the microtiter plate*
 - p. *Container for Wash Solution*
 - e) Persiapan reagen
 - a. Semua sampel dan reagen harus didiamkan pada suhu kamar sebelum digunakan (18-25 °C)
 - b. Sebelum sampel digunakan disentrifugasi selama 20 menit pada kecepatan sekitar 1000×g

- c. Campurkan Standar dengan 1,0 mL pengencer standar, diamkan selama 10 menit pada suhu ruangan, kocok perlahan (jangan sampai berbusa). Konsentrasi standar dalam larutan stok adalah 1.000 pg/mL. Pertama-tama, encerkan larutan stok hingga 500 pg/mL dan standar yang diencerkan berfungsi sebagai standar tertinggi (500 pg/mL). Kemudian siapkan 5 tabung berisi 0,6 mL pengencer standar dan buat seri pengenceran rangkap tiga sesuai dengan gambar yang ditunjukkan di bawah ini. Campur setiap tabung secara menyeluruh sebelum pemindahan berikutnya. Siapkan 5 titik standar yang diencerkan seperti 500 pg/mL, 166,67 pg/mL, 55,56 pg/mL, 18,52 pg/mL, 6,17 pg/mL, dan tabung EP terakhir dengan pengencer standar adalah blanko 0 pg/mL. Pengenceran larutan standar dapat dilihat pada Gambar 11.



Pengenceran larutan standar

Sumber: MyBioSource

- d. Sebelum digunakan Reagen A dan reagen B, di sentrifus, encerkan hingga mencapai konsentrasi kerja dengan pengencer uji A dan B, masing-masing (1:100)
- e. Encerkan 20 mL konsentrat larutan pencuci (30×) dengan 580 mL air deionisasi atau suling untuk menyiapkan 600 mL larutan pencuci (1×)
- f. Substrat TMB - Aspirasikan dosis larutan yang dibutuhkan dengan ujung yang disterilkan dan jangan buang residu

2) Tahap Analitik

a) Prinsip Kerja

- a. Tes ini menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kompetitif. Antibodi monoklonal yang spesifik terhadap Endothelin-1 yang telah dilapisi sebelumnya pada pelat mikro. Reaksi penghambatan kompetitif diluncurkan antara Endothelin-1 berlabel biotin dan Endothelin-1 yang tidak berlabel (Standar atau sampel)

dengan antibodi yang dilapisi sebelumnya yang spesifik terhadap Endothelin-1. Setelah inkubasi, konjugat yang tidak terikat akan dicuci. Selanjutnya, avidin yang dikonjugasikan dengan *Horseradish Peroxidase* (HRP) ditambahkan ke setiap sumur pelat mikro dan diinkubasi. Jumlah konjugat HRP yang terikat berbanding terbalik dengan konsentrasi Endothelin-1 dalam sampel. Setelah penambahan larutan substrat, intensitas warna yang dihasilkan berbanding terbalik dengan konsentrasi Endothelin-1 dalam sampel.

b) Cara Kerja

- a. Tentukan sumur untuk standar encer, blanko dan sampel yang akan digunakan.
- b. Tambahkan 100 μL standar dan sampel per sumur. Tutup dengan lapisan perekat yang disediakan. Inkubasi selama 2 jam pada suhu 37 °C. Tata letak pelat disediakan untuk mencatat standar dan sampel yang diuji.
- c. Aspirasi setiap sumur dan cuci; ulangi proses tersebut untuk total tiga kali pencucian. Cuci dengan mengisi setiap sumur dengan *wash buffer* 250 μL menggunakan botol semprot, pipet multisaluran, dispenser manifold, atau pencuci otomatis. Penghapusan cairan secara menyeluruh pada setiap langkah sangat penting untuk kinerja yang baik. Setelah pencucian terakhir, hilangkan sisa *wash buffer* dengan cara menyedot atau menuangkannya. Putar pelat dan tepuk-tepukkan pada kertas bersih.
- d. Tambahkan 100 μL *Biotin-Conjugate* (1 $\times$) ke setiap sumur. Tutup dengan lapisan perekat. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37 °C. (*Biotin-Conjugate* (1 x) mungkin tampak keruh.) Hangatkan hingga suhu ruangan dan aduk perlahan hingga larutan tampak seragam.
- e. Sedot setiap sumur dan cuci; ulangi proses tersebut untuk total tiga kali pencucian. Cuci dengan mengisi setiap sumur dengan *wash buffer* 250 μL menggunakan botol semprot, pipet multisaluran, dispenser manifold, atau *autowasher*. Penghapusan cairan secara menyeluruh pada setiap langkah sangat penting untuk kinerja yang baik. Setelah pencucian terakhir, hilangkan sisa *wash buffer* dengan cara menyedot atau menuangkannya. Balikkan pelat dan tepuk-tepukkan pada handuk kertas bersih.
- f. Tambahkan 100 μL Streptavidin-HRP (1 $\times$) ke setiap sumur. Tutupi pelat mikrotiter dengan lapisan perekat. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37 °C.
- g. Aspirasi setiap sumur dan cuci; ulangi proses untuk total lima kali pencucian. Cuci dengan mengisi setiap sumur dengan *wash buffer* 250 μL menggunakan botol semprot, pipet multisaluran, dispenser manifold

atau *autowasher*. Penghapusan cairan secara menyeluruh pada setiap langkah sangat penting untuk kinerja yang baik. Setelah pencucian terakhir, hilangkan sisa *wash buffer* dengan cara menyedot atau menuangkannya. Balikkan pelat dan tepuk-tepukkan pada handuk kertas bersih.

- h. Tambahkan 100 μL larutan substrat ke setiap sumur. Inkubasi selama 15–20 menit pada suhu 37 °C. Jauhkan pelat dari angin dan fluktuasi suhu lainnya dalam gelap. Hindari meletakkan pelat di bawah cahaya langsung.
- i. Tambahkan 50 μL *stop solution* ke setiap sumur. Pada empat sumur pertama yang berisi konsentrasi standar tertinggi, terjadi perubahan warna menjadi biru yang jelas. Jika perubahan warna tidak tampak seragam, ketuk pelat dengan lembut untuk memastikan pencampuran menyeluruh.
- j. Tentukan kerapatan optik (nilai OD) setiap sumur dalam waktu 5 menit, menggunakan pembaca mikropelat yang diatur pada 450 nm. Jika koreksi panjang gelombang tersedia, atur ke 540 nm atau 570 nm. Kurangi pembacaan pada 540 nm atau 570 nm dari pembacaan pada 450 nm. Pengurangan ini akan mengoreksi ketidaksempurnaan optik pada pelat. Pembacaan yang dilakukan langsung pada 450 nm tanpa koreksi mungkin lebih tinggi dan kurang akurat.

3) Tahap Pasca Analitik

Kepekaan : < 2.49 pg/mL

Jangkauan deteksi : 6.17-500 pg/ mL

2.9 Pengelolaan dan Analisis Data

Seluruh data yang diperoleh akan dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian akan dianalisis dengan metode statistik yang sesuai.

1. Perhitungan statistik deskriptif yaitu nilai minimum, maksimum, mean, median, dan standar deviasi untuk variabel data numerik.
2. Analisis data bivariat akan diuji menggunakan statistik yang sesuai. Uji Kolmogorov-Smirnov untuk menilai normalitas data. Uji Spearman digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel. Hasil uji hipotesis disajikan dalam bentuk tabel, diagram dan narasi. Hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0.05$.

2.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Definisi operasional penelitian ini adalah

- 1) Subjek diabetes melitus tipe 2 adalah yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 oleh klinisi yang tercantum dalam rekam medis dan memenuhi kriteria inklusi

- 2) Hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) adalah parameter biokimia yang digunakan untuk mengukur persentase kadar hemoglobin terglikosilasi sebagai suatu indikator rata-rata kadar glukosa dalam darah selama 2-3 bulan terakhir. Nilai HbA1c didapatkan dari hasil rekam medis.
 - a. Diabetes melitus tipe 2 terkontrol adalah subjek dengan kontrol glikemik di mana kadar HbA1c $\leq 7\%$.
 - b. Diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol adalah subjek dengan kontrol glikemik yang buruk, di mana kadar HbA1c $>7\%$. (Perkeni, 2024)
- 3) Profil lipid adalah kadar dari trigliserida, kolesterol total, LDL, dan HDL dengan kriteria:
 - a. Trigliserida adalah bentuk utama lemak netral dalam plasma, yang terdiri dari tiga asam lemak dan satu gliserol, yang dibawa terutama oleh kilomikron dan VLDL. Kadar normal jika ≤ 150 mg/dL. Nilai trigliserida didapatkan dari hasil rekam medis.
 - b. Kolesterol Total adalah jumlah keseluruhan kolesterol yang terdapat dalam semua fraksi lipoprotein plasma. Nilai rujukan normal jika ≤ 200 mg/dL. Nilai kolesterol total didapatkan dari hasil rekam medis.
 - c. *Low-density lipoprotein* (LDL) adalah fraksi kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein densitas rendah, yang berfungsi mengangkut kolesterol dari hepar ke jaringan perifer. Nilai rujukan normal jika ≤ 130 mg/dL. Nilai LDL didapatkan dari hasil rekam medis.
 - d. *High-density lipoprotein* (HDL) adalah kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein densitas tinggi, yang mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati. Nilai rujukan normal pada pria ≥ 40 mg/dL dan pada wanita ≥ 50 mg/dL. Nilai HDL didapatkan dari hasil rekam medis.
- 4) Endothelin-1 adalah kadar polipeptida asam amino 21 yang diukur dengan metode ELISA sesuai dengan kit insert *MyBioSource*, dengan rentang deteksi 6.17-500 pg/mL.
- 5) Indeks massa tubuh adalah angka yang dihasilkan dari perbandingan antara berat badan (kg) dengan kuadrat tinggi badan (m²). Klasifikasi IMT dibagi menjadi (kriteria WHO);
 - a. Normal adalah jika $IMT < 25$ kg/m²
 - b. Obesitas 1 adalah jika $IMT \geq 25$ kg/m²
 - c. Obesitas 2 jika $IMT \geq 30$ kg/m²

2.11. Alur Penelitian

