



**HUBUNGAN ANTARA  
HIPERKOLESTEROLEMIA  
DENGAN MIKROALBUMINURIA**

**Oleh :**

**Rosid Achmad**

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2001**

ACH  
h e /

**HUBUNGAN ANTARA HIPERKOLESTEROLEMIA  
DENGAN  
MIKROALBUMINURIA**

**Karya Ilmiah Akhir  
Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan  
Dokter Spesialis Patologi Klinik**

**Oleh  
ROSID ACHMAD**

**PADA  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2001**

Karya Ilmiah akhir ini telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan Tim penguji

PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP.

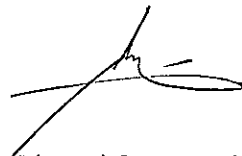
Telah disetujui

Pembimbing II



Dr. Banundari Rachmawati SpPK  
NIP 131 803 124

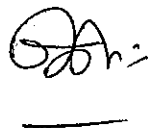
Pembimbing I



Dr. Lisyani Suromo SpPK(K)  
NIP 130 354 869

Ketua Bagian

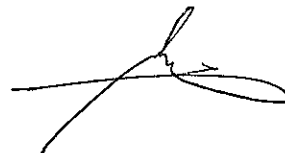
Patologi Klinik FK UNDIP



Dr. Purwanto AP SpPK  
NIP 131 252 963

Ketua PPDS I

Patologi Klinik FK. UNDIP



Dr. Lisyani Suromo SpPK(K)  
NIP 130 354 869

## CORRELATION BETWEEN HYPERCHOLESTEROLEMIA AND MICROALBUMINURIA

Rosid Achamad, Lisyani Suromo, Banundari Rachmawati

### Abstracts

**Background:** At the present time, hypercholesterolemia is associated with coronary heart disease and stroke preceded by endothelial dysfunction and followed by atherosclerosis. As we know renal glomerulus is formed by a tuft of capillaries, where endothelial dysfunction can also occur in the presence of hypercholesterolemia and cause damages. One of the consequences of endothelial damage is the increase in blood vessel walls' permeabilities that will cause leakages of albumin and can be detected early by the presence of micrialbuminuria

**Purpose:** This research is intended to study the correlation between hypercholesterolemia and microalbuminuria.

**Material and method:** Quantitative investigation of microalbuminuria were performed using the method of immunoturbidimetric assay on 28 samples of urine from hypercholesterolemic (cholesterol level  $\geq 240$  mg/ dl) and non smoker respondents, aged 30 – 60 year with normotension, normal level of blood sugar, and no abnormality in renal function (no abnormality in routine urinalysis findings, normal level of blood urea and creatinine), free of antioxidant drugs, no excessive exercises and febrile

**Result:** From all respondent studied, an increase in cholesterol level parallel with the increase of albumin excretion was found ( $r = 0,554$ ;  $p = 0,002$ )

**Conclusion:** A moderate correlation between hypercholesterolemia and urinary albumin excretion was found.

NUPT-POSTAG-UNDIP

## HUBUNGAN ANTARA HIPERKOLESTEROLEMIA DENGAN MIKROALBUMINURIA

Rosid Achmad, Lisyani Suromo, Banundari Rachmawati

### **Abstrak**

**Latar belakang:** Hiperkolesterolemia, selama ini dihubungkan dengan penyakit jantung koroner dan stroke yang diawali dengan terjadinya disfungsi endotel dan berlanjut dengan aterosklerosis. Sebagaimana diketahui glomerulus ginjal yang merupakan kumpulan dari pembuluh darah, juga dapat terjadi disfungsi endotel pada keadaan hiperkolesterolemia dan mengakibatkan kerusakan. Salah satu akibat kerusakan endotel adalah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga akan terjadi kebocoran dari glomerulus yang pada keadaan dini dapat dinilai dengan adanya mikroalbuminuria.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara hiperkolesterolemia dengan mikroalbuminuria.

**Bahan dan metode:** Dilakukan pemeriksaan mikroalbuminuria secara kuantitatif menggunakan metode *immunoturbidimetric assay* terhadap 28 sampel urin 24 jam responden hiperkolesterolemia ( kadar kolesterol  $\geq 240$  mg/ dl), berusia 30 – 60 tahun dengan normotensi, tidak merokok, gula darah dalam batas nilai rujukan, tanpa kelainan fungsi ginjal (hasil urinalisis rutin tidak ada kelainan, kadar ureum dan kreatinin darah dalam batas nilai rujukan), tidak minum obat antioksidan, tidak melakukan aktifitas fisik berat dan febris.

**Hasil penelitian:** Dari seluruh responden yang diperiksa, didapatkan peningkatan yang sejajar antara kadar kolesterol dengan ekskresi albuminurin ( $r = 0,554$  ;  $p = 0,002$ )

**Kesimpulan:** didapatkan hubungan sedang antara hiperkolesterolemia dengan ekskresi albuminurin.

## RIWAYAT HIDUP

Nama : Rosid Achmad  
Alamat : Jl Panjaitan 5 Probolinggo Jawa timur  
Tempat dan tanggal lahir : Sidoarjo 11 Oktober 1961  
Agama : Islam  
Nama orang tua : Achmad Hayaze dan Chodijah  
Status perkawinan : Kawin  
Nama istri : Dra Ec Hefi Hanifa  
Anak : -  
Pangkat/ golongan : -  
Riwayat pendidikan : Lulus SDN Sidowayah di Sidoarjo, 1975  
Lulus SMPN I Sidoarjo di Sidoarjo, 1979  
Lulus SMAN I Sidoarjo di Sidoarjo, 1982  
Lulus FK UNIBRAW di Malang, 1990

## KATA PENGANTAR

Pertama tama saya panjatkan puji syukur Kepada Allah SWT karena Berkat dan RahmatNyalah saya dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai karya akhir dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP , RSUP Dr Kariadi.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir saya ini, perkenankanlah saya dengan tulus hati menyampaikan rasa terima kasih saya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Dr. Lisyani Suromo, SpPK(K)** selaku pembimbing saya dan juga selaku Ketua Program Studi PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP yang dengan gigih telah memberikan bimbingan, pengarahan , serta dorongan dengan bijaksana dan penuh kesabaran demi tercapainya cita-cita saya dalam menyelesaikan program pendidikan ini. **Dr Banundari Rachmawati, SpPK** selaku pembimbing dan guru saya yang dengan penuh kesabaran, tekun dan dengan bijaksana telah membimbing, mendorong dan mengarahkan saya demi terselesaikannya program pendidikan ini. Disamping itu rasa terima kasih yang dalam saya sampaikan kepada yang terhormat:

1. **Dr. Purwanto SpPK** selaku Ketua Bagian beserta semua Staf Pengajar Patologi Klinik FK UNDIP dan tidak lupa pula **Dr. AP Pradana SpPK(K)** dan **Dr. Sabardiman, SpPK(K)** yang telah membimbing dan membantu saya dalam menjalani PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP.
2. **Dr. Sri Latijani Djamil SpPK(K)** selaku Kepala Instalasi dan sekaligus guru saya beserta seluruh staf instalasi Patologi Klinik yang berkenan membimbing

saya dan memberikan kesempatan, serta fasilitas untuk melaksanakan PPDS I Patologi Klinik

3. **Dr. Anggoro D.B Sachro,DTM&H,SpA(K)**, Dekan FK UNDIP atas kesempatan serta fasilitas yang diberikan kepada saya dalam rangka penyelesaian program PPDS I Patologi Klinik.
4. **Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes. MMR**, Direktur RSUP Dr Kariadi atas kesempatan serta fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program PPDS I Patologi Klinik.
5. **Dr. Hertanto Wahyu Subagio MS** yang tanpa pamrih telah banyak memberikan bantuan dan bimbingan mengenai metodologi penelitian.
6. Segenap Tim penguji PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP yang telah memberi kesempatan bagi saya untuk mempertahankan karya akhir saya ini.
7. Laboratorium Mikrobiologi FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi, UPF Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi, Laboratorium Bioteknologi / Gangguan akibat kekurangan Iodium FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi, Bank darah RSUP Dr Kariadi, PMI cabang Semarang, RSUD Kodya Semarang, RSUD Tidar Magelang atas kesempatan mengikuti stase dalam rangka menandatangani PPDS I Patologi Klinik.
8. **Ny Ichsan Hidayat** beserta Staf dan karyawan Laboratorium klinik Prodia saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan khususnya pada Sdr **Daniel H** atas kesediaannya untuk bekerja sama dan turut membantu dalam rangka menyelesaikan penelitian ini.



9. Semua teman-teman sejawat residen Patologi Klinik FK UNDIP yang telah membantu dan atas kerjasamanya yang baik selama menjalani program pendidikan ini.
10. Kepada istri saya tercinta yang telah banyak berkorban, yang dengan tulus mendoakan akan keberhasilan saya, yang dengan gigih memberikan semangat, dorongan dan membuat saya lebih giat dalam menempuh pendidikan ini
11. Kepada kedua orang tua saya dan mertua saya yang paling saya hormati yang tidak bosan-bosannya selalu mendoakan dan memberikan semangat untuk keberhasilan saya dalam pendidikan ini.
12. Kepada saudara-saudara saya yang selalu memberikan dorongan dan mendoakan atas keberhasilan pendidikan ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, oleh karenanya sumbang saran dan kritik dari para guru-guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Tak lupa pula kami mohon maaf yang sebesar-besarnya bila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan berkah dan rachmatNya kepada kita semua.

Amin.

Semarang, Maret 2001

## DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
ABSTRACTS .....	iii
ABSTRAK.....	iv
RIWAYAT HIDUP .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR GRAFIK .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
<b>BAB. I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Perumusan masalah .....	2
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.4. Manfaat penelitian .....	3
<b>BAB. II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1. Kolesterol .....	4
2.2. Pembuluh darah .....	7
2.3. Arteriosklerosis .....	10
2.4. Aterosklerosis .....	11
2.5. Ginjal .....	15

2.6. Mikroalbuminuria dan Aterosklerosis .....	18
2.7. Kerangka teori .....	21
2.8. Kerangka konsep .....	22
2.9. Definisi Operasional .....	22
2.10. Pernyataan Hipotesis .....	22
<b>BAB. III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1. Rancangan penelitian .....	23
3.2. Ruang lingkup bidang penelitian .....	23
3.3. Populasi .....	23
3.4. Sampel .....	23
3.5. Keterbatasan penelitian .....	24
3.6. Strategi penelitian .....	26
3.7. Bahan dan materi pemeriksaan .....	26
3.8. Metoda dan cara kerja pemeriksaan .....	27
3.9. Analisis data .....	31
<b>BAB. IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>32</b>
<b>BAB. V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>37</b>
<b>BAB. VI. RINGKASAN.....</b>	<b>38</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>41</b>

**DAFTAR TABEL**

No.	halaman
1. Hasil pemeriksaan kadar kolesterol dan mikroalbuminuria .....	33
2. Jumlah sampel berdasar jenis kelamin .....	36
3. Data umur, kolesterol dan ekskresi albumin urin .....	36

V-3

## DAFTAR GAMBAR

No.		halaman
1.	Endotel pembuluh darah .....	10
2.	Tahapan aterogenesis .....	15
3.	Glomerulus ginjal .....	15
4.	Dinding kapiler glomerulus .....	18

W-1

## DAFTAR GRAFIK

	halaman
Grafik hubungan antara hiperkolesterolemia dengan ekskresi albumin urin.....	35

## DAFTAR LAMPIRAN.

- |                    |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|
| <b>Lampiran 1.</b> | <b>Hasil diskripsi responden</b>  |
| <b>Lampiran 2.</b> | <b>Analisa statistik korelasi</b> |
| <b>Lampiran 3.</b> | <b>Dokumentasi.</b>               |
| <b>Lampiran 4.</b> | <b>Kuesener.</b>                  |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit yang banyak dibicarakan oleh karena merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas dari manifestasi klinis berupa penyakit jantung koroner dan stroke, yang terjadi baik di negara maju maupun di negara berkembang seperti Indonesia<sup>(1,2,3,4)</sup>. Penyebab aterosklerosis adalah multifaktor, antara lain: diabetes melitus, hipertensi, merokok, dan **hiperkolesterolemia**<sup>(5,6,7)</sup>.

Hipercolesterolemia didefinisikan sebagai keadaan dengan peningkatan kadar kolesterol lebih dari nilai rujukan<sup>(8,9)</sup>, namun dianggap sebagai **faktor risiko tinggi** untuk keadaan penyakit jantung koroner adalah apabila peningkatan kadar kolesterol  $\geq 240$  mg/dl<sup>(10,11)</sup>. Kolesterol yang paling berperan pada kejadian aterosklerosis adalah *small-dense* LDL<sup>(1,12)</sup>. Namun pemeriksaan *small-dense* LDL di Indonesia hanya dikerjakan oleh beberapa laboratorium saja bahkan pemeriksaan kolesterol- LDL sendiri pada umumnya dilakukan secara tidak langsung dengan menggunakan perhitungan, dan hal ini tidak dapat dilakukan bila kadar trigliserida lebih dari 400 mg/dl<sup>(13,14)</sup>. Peningkatan kadar kolesterol plasma yang tanpa disertai peningkatan trigliserida umumnya kadar kolesterol-LDL nya juga meningkat<sup>(9)</sup>.



Manifestasi dini adanya aterosklerosis adalah disfungsi endotel meskipun belum terlihat secara angiografi. Aterosklerosis sendiri dapat terjadi pada semua organ tidak terkecuali di glomerulus ginjal dimana disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dengan akibat protein/ **albumin** menembus membran glomerulus<sup>(6,9,12)</sup>.

Glomerulus ginjal terdiri dari **rumbai kapiler** dan kapsula Bowman yang mengitari glomerulus. Deckert (1992) berpendapat bahwa patogenesis aterosklerosis dengan mikroalbuminuria adalah sama karena adanya koinsidensi yang nyata antara **mikroalbuminuria** dengan aterosklerosis dan karena kemiripan perubahan struktur dan fungsi glomerulus dengan dinding arteri besar pada pasien dengan mikroalbuminuria<sup>(15)</sup>. Pendapat ini diperkuat oleh Jensen JS (Th 2000) yang melaporkan adanya hubungan yang erat antara aterosklerosis dengan mikroalbuminuria. Secara teoritis, kemampuan albumin menembus filtrasi glomerulus sejalan dengan kemampuan lipoprotein menembus endotel ke dalam intima<sup>(15,16,17,18)</sup>.

## 1.2. PERUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang tersebut, maka permasalahan yang akan dikaji pada penelitian ini adalah apakah ada hubungan antara **hiperkolesterolemia** dengan **mikroalbuminuria**.

### **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk membuktikan hubungan antara hiperkolesterolemia dengan mikroalbuminuria.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Mendiskripsikan kondisi hiperkolesterolemia pada responden yang terpilih

1.3.2.2. Mendiskripsikan keadaan mikroalbuminuria pada responden hiperkolesterolemia.

1.3.2.3. Menganalisis hubungan antara hiperkolesterolemia dengan mikroalbuminuria

### **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

1.4.1. Untuk memberikan informasi tentang pentingnya pemantauan terhadap timbulnya mikroalbuminuria secara dini pada hiperkolesterolemia

1.4.2 Sebagai masukan untuk usaha pencegahan terhadap kerusakan glomerulus, mengingat pada tahap mikroalbuminuria kerusakan glomerulus masih mungkin reversibel<sup>(18)</sup>.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. KOLESTEROL

Kolesterol merupakan salah satu jenis lipid utama yang terdapat di dalam plasma. Kolesterol ini penting dalam sintesis membran sel, hormon steroid dan asam empedu<sup>(19,20)</sup>. Disamping itu lipid juga berperan dalam mengambil bahan-bahan yang berlebihan dari perifer sehingga tidak terjadi penumpukan<sup>(21)</sup>. Lipid tidak dapat larut dalam plasma, maka agar larut lipid tersebut diikatkan pada apoprotein dan selanjutnya terbentuk lipoprotein yang dapat larut sehingga dapat diedarkan ke seluruh tubuh. Bagian lipoprotein yang tidak larut (non polar) terletak pada inti yaitu trigliserida dan kolesterol asam, sedangkan bagian luar yang bersifat larut dalam plasma (polar) adalah fosfolipid dan kolesterol bebas<sup>(22,23)</sup>. Ada lima jenis lipoprotein yaitu:

2.1.1 Kilomikron.

2.1.2. Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*) atau pre beta lipoprotein.

2.1.3. Lipoprotein densitas rendah (LDL : *Low Density Lipoprotein*) atau beta lipoprotein. LDL-kolesterol ini dibentuk di luar hati, berasal dari degradasi VLDL oleh lipoprotein lipase. Dikenal 2 macam kolesterol LDL, yaitu<sup>(24)</sup>:

LDL 1 ( *small-dense* LDL) dengan komposisi :Protein berupa apoprotein B (11%) dan lipid (89 %) yang terdiri dari: trigliserida 29 %, fosfolipid 26 %, ester kolesterol 34 %, kolesterol bebas 9%, asam lemak bebas 1 %. LDL 2 dengan komposisi: protein berupa apoprotein B (21%) dan lipid (79 %) yang terdiri dari : trigliserida 13 %, fosfolipid 28 %, ester kolesterol 48 %, kolesterol bebas 10 %, asam lemak bebas 1 %.

2.1.4. Lipoprotein densitas menengah (IDL: *Intermediate Density Lipoprotein*).

2.1.5. Lipoprotein densitas tinggi ( HDL : *High Density Lipoprotein*)

Fungsi utama LDL adalah mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer. LDL ini merupakan lipoprotein yang penting perannya dalam kejadian aterosklerosis <sup>(25,26,27,28)</sup>. Dari klasifikasi LDL, yang paling berperan pada aterosklerosis adalah LDL-1 (*small-dense* LDL) oleh karena lebih mudah teroksidasi oleh radikal bebas dan afinitasnya terhadap proteoglikan dari dinding arteri lebih besar dari pada LDL-2 <sup>(16,,29,30)</sup>. Penetapan kadar kolesterol-LDL yang terbaik adalah secara langsung, namun pada umumnya di Indonesia pemeriksaan kolesterol-LDL secara tidak langsung {dengan menggunakan rumus kolesterol-LDL = (kolesterol total) - (kolesterol-HDL) - (1/5 X trigliserida)}. Pemeriksaan kolesterol-LDL dengan menggunakan rumus ini memiliki beberapa kekurangan, antara lain<sup>(13,14)</sup> :

2.1.6. Dipengaruhi kadar trigliserida ( akan menjadi sangat tidak akurat bila kadar trigliserida > 400 mg/dl).

- 2.1.7. Kurang tepat dan sering menghasilkan kadar kolesterol-LDL yang lebih rendah dari nilai sebenarnya.
- 2.1.8. Mempunyai faktor variabilitas yang tinggi ( 11% - 26% ).
- 2.1.9. Penderita harus puasa untuk mengurangi pengaruh trigliserida.

Askandar Tjokroprawiro (1994) mengatakan bahwa kadar kolesterol total 200 mg/dl adalah setara dengan kolesterol-LDL 130 mg/dl, dan selanjutnya kadar kolesterol total 250 mg/dl setara dengan kolestero-LDL 160 mg/dl, kolesterol total 300 mg/dl setara dengan kolesterol-LDL 200 mg/dl <sup>(8)</sup>.

Nilai rujukan kolesterol total dewasa bervariasi sesuai dengan umur dan jenis kelamin, yaitu antara 113 mg/dl - 197 mg/dl untuk usia 15 th - 19 th, dan 173 - 280 untuk usia > 70 th, namun nilai rujukan yang dianjurkan untuk kesehatan adalah < 200 mg/dl, sedangkan kadar kolesterol serum 200 mg/dl - 239 mg/dl merupakan risiko moderat dan kadar  $\geq$  240 mg/dl merupakan risiko tinggi. Berbagai hal yang menyebabkan peningkatan kolesterol darah antara lain karena faktor familial (genetik), diabetes melitus, sindroma nefrotik, hipotiroid, penyakit hepar, diet tinggi lemak/ kolesterol/ kalori, alkohol, pemberian kortikosteroid. Pada penelitian yang dilakukan Boedi Darmojo dkk (1991) yang menggunakan responden *medical check-up* di Rumah Sakit Telogorejo Semarang menunjukkan rerata kadar kolesterol darahnya 219 mg/dl, hasil survei Monica II (1992) kadar rerata kolesterol untuk laki-laki dan wanita masing-masing 205 mg/dl dan 213 mg/dl <sup>(8,31,32,33)</sup>.

## 2.2. PEMBULUH DARAH

### 2.2.1. Struktur pembuluh darah

Pembuluh darah biasanya terdiri dari lapisan-lapisan sebagai berikut :

2.2.1.1. Tunika intima (interna) : terdiri dari selapis sel endotel yang membatasi permukaan paling dalam dari pembuluh darah. Di bawah endotel adalah lapisan sub endotel, terdiri atas jaringan penyambung yang halus dan kadang-kadang mengandung sel otot polos untuk kontraksi pembuluh darah.

2.2.1.2. Tunika media : Tunika media terutama terdiri atas sel-sel otot polos yang tersusun melingkar. Diantara sel-sel otot polos (myomedial) terdapat sejumlah kolagen, elastin dan proteoglikan.

2.2.1.3 Tunika adventitia : Tunika adventitia pada dasarnya terdiri atas jaringan penyambung dengan serabut-serabut elastin.

### 2.2.2. Pembagian Kapiler

Berdasarkan struktur dinding sel endotelnya, kapiler dapat dikelompokkan dalam tiga jenis, yaitu <sup>(34,35,36)</sup>: kapiler kontinyu, kapiler sinusoid, kapiler fenestrata atau perforata.

Kapiler fenestrata atau perforata ditandai oleh adanya pori-pori (fenestrae) yang melalui dinding sel endotel. Kapiler ini biasanya ditemukan dalam jaringan-jaringan di mana terjadi pertukaran zat-zat

dengan cepat antara jaringan dan darah, seperti yang terdapat pada ginjal, usus dan kelenjar-kelenjar endokrin.

### 2.2.3. Endotel vaskuler

Endotel vaskuler biarpun hanya merupakan satu lapis sel endotel saja pada bagian dalamnya, merupakan organ penting yang mempunyai multi fungsi yang berkaitan dengan fisiologi vaskular<sup>(13)</sup>. Endotel ini dapat bereaksi terhadap perubahan haemodinamik dan perubahan hormon dari vaskuler. Substansi aktif yang dikeluarkan sel endotel sebagai respon stimulus dengan berbagai fungsinya antara lain <sup>(36,37,38)</sup> :

#### 2.2.3.1. Berfungsi sebagai substansi vasoaktif :

2.2.3.1.1. Sebagai vasodilator : *nitric oxide (NO), endothelium-derived relaxing factor (EDRF), endothelium derived hyperpolarizing faktor (EDHF), prostacyclin, bradykinin, acetylcholine, serotonin, histamin, substance P.*

2.2.3.1.2. Sebagai vasokonstriktor: *endothelin, angiotensin II, thromboxan A2, acetylcholin, arachidonic acid, prostaglandin H2, thrombin, nicotine*

#### 2.2.3.2. Berfungsi sebagai mediator / modulator inflamasi.

2.2.3.2.1 Sebagai *adhesion molecules: endothelial adhesion molecule (ELAM), intercelular adhesion molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule (VCAM)*

2.2.3.2.2 Sebagai antigen : *major histocompatibility complex II (MHC-II)*.

2.2.3.3. Berfungsi sebagai growth modulator/ mediator.

2.2.3.3.1 Sebagai promotor pertumbuhan : *platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor-I, interleukin-I, endothelin, angiotensin-II*

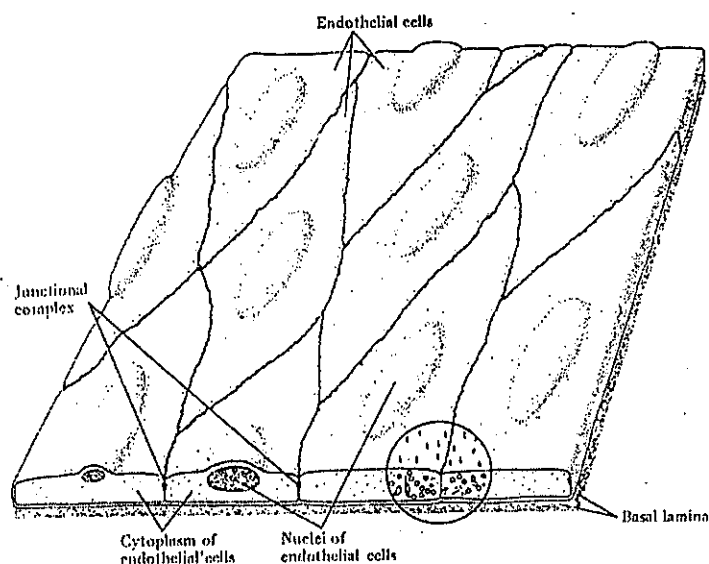
2.2.3.3.2 Sebagai penghambat pertumbuhan : *heparan sulfate, transforming growth factor  $\beta$ , NO, Prostacyclin, Bradykinin*

2.2.3.4. Berfungsi sebagai hemostasis dan faktor trombolitik.

*tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I), thrombomodulin, prostasiklin, endothelial derived relaxing factor (EDRF), NO.*

Selain itu ternyata sel endotel juga mempunyai fungsi sebagai barier untuk membentuk pagar yang mencegah masuknya molekul-molekul besar dan sel darah pada vaskuler ke ruang sub endotel, dan pada kerusakan/ disfungsi endotel fungsi barier ini akan terganggu dengan akibat terjadinya peningkatan permeabilitas <sup>(12,37)</sup>





**Gambar 1. Endotel Pembuluh Darah ( dikutip dari Michael H Ross)<sup>(35)</sup> .**

### 2.3. ARTERIOSKLEROSIS

Arteriosklerosis berasal dari kata *artery* dan *sklerosis* yang artinya keras. Arteriosklerosis didefinisikan sebagai penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri <sup>(38)</sup> .

Terdapat 3 jenis arteriosklerosis, yaitu <sup>(35,36,39,40)</sup> :

- 2.3.1. Arteriosklerosis Monckeberg : ditandai adanya kalsifikasi fokal arteri ukuran kecil sampai sedang. Umumnya mengenai arteri pada femur, tibia, radius ulnaris. Prosesnya tidak berhubungan dengan aterosklerosis namun dapat timbul bersamaan. Patogenesisnya masih belum diketahui.
- 2.3.2. Arteriolosklerosis : mengenai arteri kecil. Ditandai dengan penebalan difus dinding arteriol, penyempitan lumen serta iskemia jaringan distal. Ada 2 jenis yaitu: hialin dan hiperplastik dan terjadinya berhubungan dengan hipertensi
- 2.3.3. Aterosklerosis : mengenai arteri berukuran sedang dan besar.

## 2.4. ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis merupakan penyakit otot arteri berukuran sedang dan kemunduran/ pengurangan elastisitas arteri besar yang progresif lambat, ditandai dengan penonjolan intima setempat oleh plak *fibrofatty* terutama pada aorta abdominal, arteri koronaria, arteri poplitea, aorta desenden torakal, arteri karotis interna dan sirkulus Willis ( dengan urutan frekuensi menurun).

Ciri aterosklerosis adalah terbentuknya lesi jaringan ikat-lemak dalam intima ( disebut bercak aterosklerosis), yang mengakibatkan sempitnya lumen pembuluh disertai perubahan degenerasi tunika media dan adventitia. Beberapa diantaranya sebagai bercak fibrosis besar, yang lainnya merupakan bercak berlemak yang mudah mengalami komplikasi (kalsifikasi, ulserasi diliputi trombosis dan perdarahan di dalam bercak).

Secara histologik tampak pada bagian atas mengandung sel otot polos, leukosit yang tersebar dan jaringan ikat di atas daerah seluler dengan sel otot polos, makrofag dan limfosit T. Pada bagian tengah terdapat daerah nekrotik yang terdiri dari atas sel-sel mati, lipid, celah-celah kolesterol, sel busa mengandung lipid dan protein plasma. Pada bagian perifer terdapat pembuluh-pembuluh darah kecil berproliferasi untuk organisasi plak.

Di Amerika Serikat, aterosklerosis merupakan penyebab kematian paling utama dibandingkan penyakit lain, demikian juga untuk Eropa dan Uni Soviet. Lima puluh persen kematian di Amerika Serikat disebabkan aterosklerosis<sup>(40)</sup>.

Penyakit jantung koroner dan stroke merupakan manifestasi utama dari aterosklerosis dimana penyakit jantung koroner di Indonesia pada survei kesehatan rumah tangga tahun 1992 menempati urutan pertama dan stroke merupakan penyebab kematian kedua yang paling lazim setelah penyakit kardiovaskular di Amerika. Di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, tahun 1995 terdapat 614 pasien stroke dari 1003 pasien rawat inap pada bangsal syaraf<sup>(1,36,41)</sup>.

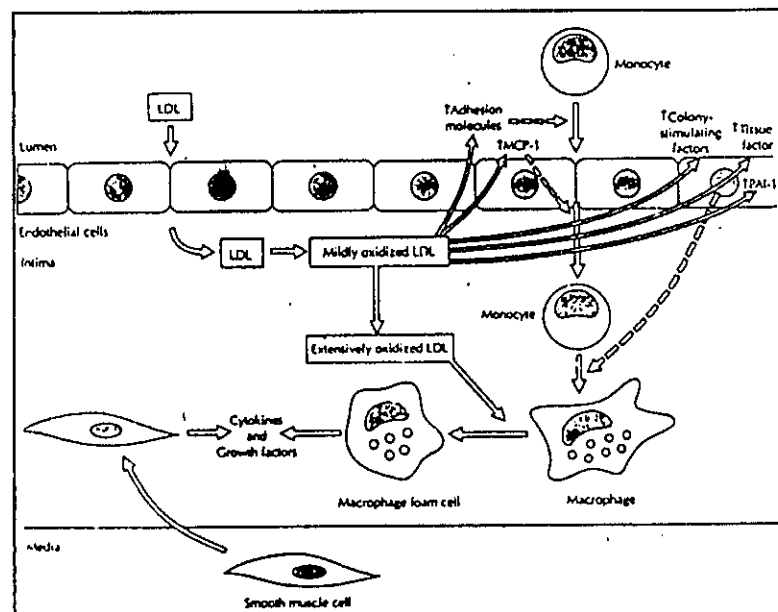
Penyakit aterosklerosis mempunyai sebab yang multifaktor. Secara tradisional faktor risiko aterosklerosis yang biasa disebut sebagai faktor mayor adalah : **hiperkolesterolemia**, hipertensi, diabetes melitus dan merokok sigaret<sup>(7,9)</sup>. Faktor risiko yang lain (disebut sebagai faktor minor oleh karena ketidakpastian dan setiap keadaan dihubungkan dengan dampak yang kurang nyata antara lain : kurang/ tidak ada gerak fisik, ketegangan/ cara hidup yang kompetitif, pemakaian kontrasepsi oral, hiperurikemia, obesitas, makanan tinggi karbohidrat. Hal-hal lain yang akhir-akhir ini juga sering disebut sebagai faktor penyebab aterosklerosis antara lain besi (Fe), ketidakseimbangan sistem hemostatik/ fibrinolitik, faktor sistem imun, faktor ketuaan, homosistein, lipoprotein (a), *small-dense* LDL<sup>(5,38,42,43)</sup>.

Beberapa konsep patogenesis dan hipotesis yang berperan pada aterosklerosis telah diajukan, antara lain teori respon terhadap injuri endotel (Virchow, 1856), teori infiltrasi lipid (Anitschow & Chalатов, 1913), teori monoclonal (Bendit, 1976) dan teori penuaan klonal (Martin dan Sprague, 1976). Teori-teori/ hipotesis-hipotesis di atas selanjutnya berkembang menjadi

teori / hipotesis *single multifactorial* yang merupakan gabungan dari berbagai hipotesis di atas. Secara konsensus mekanisme pokok dalam kejadian aterosklerosis berdasar hipotesis *single multifactorial* adalah sebagai berikut :

Tahap pertama berupa terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah, dimana salah satu faktor penyebabnya adalah kolesterol-LDL (khususnya *small-dense' LDL*). *Small-dense' LDL* selain bersifat paling aterogenik juga lebih mudah menembus dinding endotel pembuluh darah dibanding lipoprotein lain yang lebih besar. Salah satu akibat dari disfungsi endotel terjadi peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, dimana hal ini akan mengakibatkan influks dan akumulasi lipoprotein plasma dalam intima. Kolesterol-LDL dalam intima dapat mengalami oksidasi atau modifikasi minimal yang selain mengakibatkan disfungsi endotel juga akan mengakibatkan rangsangan endotel untuk mengeluarkan molekul penarik monosit (*monocyte-chemotactic protein-I/ MCP-I*), *macrophag-colony stimulating factor* (M-CSF), *intercelluler adhesion molecule-I* (ICAM-I), *vascular cell adhesion molecule-I* (VCAM-I), *colony stimulating factor* (CSF), *tissue factor* dan *plasminogen activator inhibitor* (TPI-I) dengan akibat terjadinya adhesi monosit pada endotel dan juga migrasi monosit kedalam subendotel. M-CSF sendiri juga dapat merangsang diferensiasi monosit menjadi makrofag. Oksidasi -LDL akan ditangkap oleh reseptor *scavenger* dari makrofag. Akumulasi oksidasi-LDL dalam makrofag akan menjadi sel busa, di mana ini akan merangsang faktor-faktor pertumbuhan (*platelet-derivat growth factor/ PDGF*), *interleukin-1*, *tumor necrosis factor  $\lambda$*  (TNF $\lambda$ )

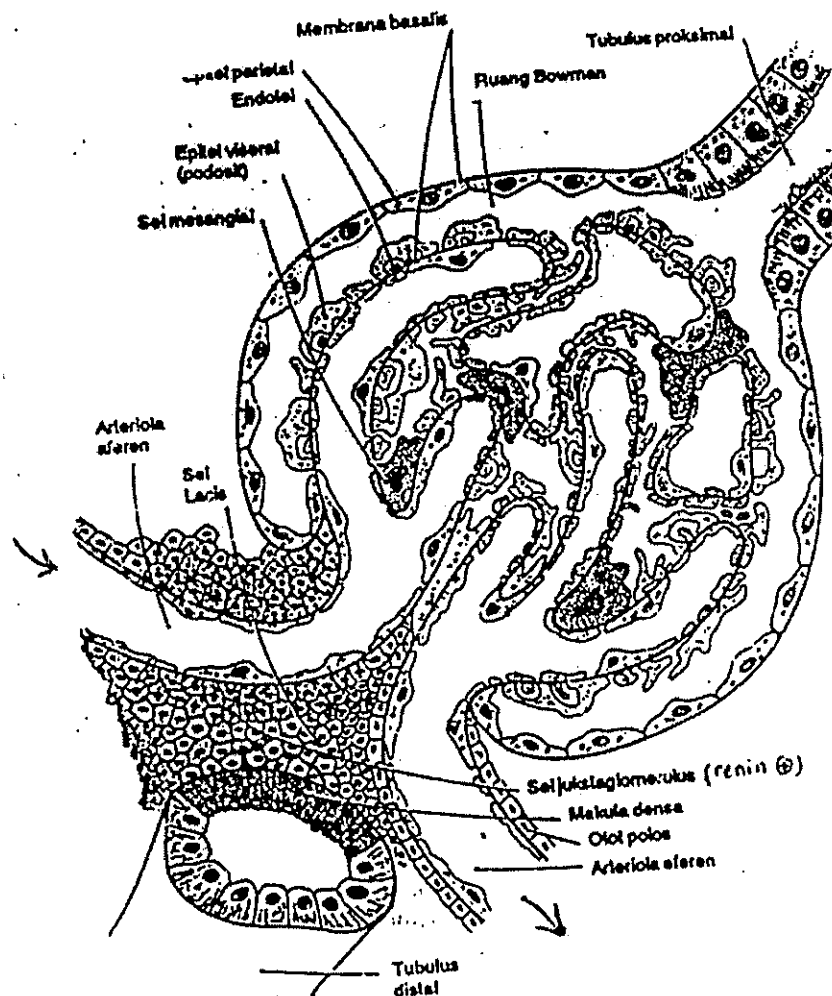
yang umumnya berkaitan dengan luka dan inflamasi (IL-1, TNF $\lambda$  merupakan inisiator secara tidak langsung pada proliferasi sel otot polos) untuk bermigrasi dan proliferasinya sel-sel otot polos dalam intima. Bersamaan dengan masuknya makrofag dalam subendotel, masuk pula limfosit T yang memproduksi interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) dan selanjutnya IFN $\gamma$  akan mengaktifkan sel otot polos untuk berproliferasi. Nekrosis sel busa yang diakibatkan efek sitotoksis oksidasi-LDL membentuk lipid ekstra seluler dan merupakan transisi dari garis lemak yang reversibel menjadi lesi aterosklerotik lanjut yang kurang reversibel. Selanjutnya akan terjadi ruptur plak aterosklerotik pada area dengan densitas makrofag yang tinggi. Ruptur plak dipermudah oleh pelepasan enzim proteolitik (*metalloprotease*) oleh makrofag, dapat membentuk trombus mural dan thrombus yang oklusif, thrombus yang terbentuk selanjutnya sangat berperan dalam progresi plak<sup>(1,7,44)</sup>.



Gambar 2. Tahapan Aterogenesis (dikutip dari Andi Wijaya)<sup>(16)</sup>

## 2.5. GINJAL

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi untuk mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit dan asam basa dengan cara filtrasi, reabsorpsi dan sekresi. Ginjal juga mengeluarkan sampah metabolisme dan zat kimia asing, selain mensekresi renin dan vitamin D.



Gambar 3. Glomerulus Ginjal (dikutip dari Lorraine M Wilson) <sup>(52)</sup>

Unit fungsional ginjal adalah **nefron** terdiri dari kapsula Bowman, yang mengitari rumbai kapiler **glomerulus**, tubulus kontortus proksimal, ansa henle dan tubulus kontortus distal, yang selanjutnya menggabungkan diri ke duktus pengumpul. Glomerulus merupakan sebuah **jaringan kapiler** yang mengandung sampai lebih dari 50 cabang-cabang paralel kapiler yang saling beranastomose. Dinding glomerulus ini terdiri dari endotel yang tipis, membrana basalis, epitel viseral. Membrana basalis terletak antara endotel dan epitel viseral (gambar 3).

Membrana basalis glomerulus dapat menjadi sawar yang selektif, baik untuk besarnya molekul maupun untuk muatan molekulnya bagi aliran makromolekul oleh karena membrana ini selain memiliki pori-pori membran yang hanya dapat dilalui oleh molekul yang besarnya kurang dari 68 dalton juga terdiri dari berbagai macam glikoprotein, termasuk kolagen tipe IV dan V, laminin, fibronektin dan glikosaminoglikan yang kaya akan **heparan sulfat** yang bermuatan negatif. Bagian anionik ini penting perannya dalam menentukan golongan muatan secara selektif pada sawar filtrasi. Sel-sel epitel viseral (podosit) memiliki prosesus sitoplasmik yang panjang, membentuk pedikel prosesus yang sangat erat hubungannya dengan membrana basalis glomerulus. Ruangan diantara pedikel prosesus yang berdekatan disebut celah filtrasi atau *slit diaphragma*. Pedikel prosesus mempunyai permukaan bermuatan negatif yang kaya akan asam sialik dan ini penting untuk mempertahankan fungsi dan struktur normal dari sawar filtrasi (gambar 4).

Proses filtrasi pada glomerulus disebut ultrafiltrasi glomerulus karena filtrat primer mempunyai komposisi sama seperti plasma kecuali **makroprotein**. Sel darah dan molekul-molekul besar seperti protein tertahan oleh pori-pori membrana filtrasi oleh karena sifat selektif membrana tersebut.

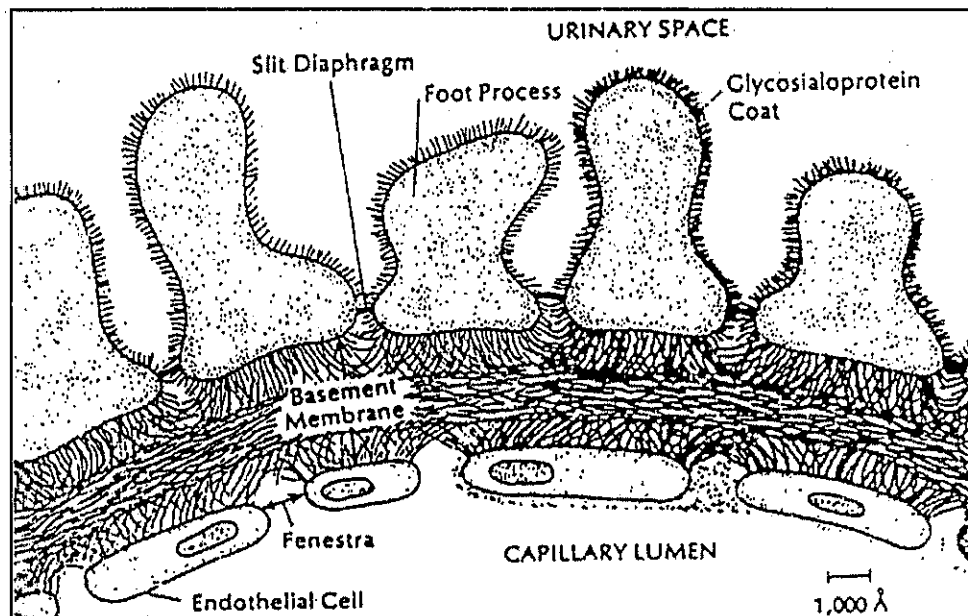
Apabila lapisan anion dipermukaan berpindah/ hilang akan menyebabkan hilangnya kemampuan seleksi berdasarkan muatan, demikian halnya bila terjadi perubahan/ kerusakan terhadap seleksi ukuran filtrasi. Hal ini tampak pada berbagai keadaan **mikroalbuminuria/ proteiuria**. Pada keadaan febris, sindroma nefrotik dengan kelainan minimal akan terjadi perubahan/ pergeseran lapisan ion, sedang pada nefropati diabetikus dan glomerulopati membranosa terjadi perubahan baik pada sawar selektif muatan maupun ukuran.

Perubahan-perubahan hemodinamik intrarenal juga dapat mempengaruhi selektifitas glomerulus dengan akibat **proteinuria**. Peningkatan laju filtrasi glomerulus akan mengakibatkan peningkatan aliran plasma glomerulus dan tekanan hidrostatis. Perubahan-perubahan ini menimbulkan keadaan hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomerular yang akan menyebabkan terjadinya kerusakan kapiler glomeruler dan menimbulkan proteinuria, misalnya pada hipertensi.

Mesangium dipisahkan dari lumen kapiler oleh endotelium. Mesangium tersebut mengandung sel-sel **mesangial** dan dikelilingi oleh matrik mesangial. Sel-sel mesangial memberikan dukungan struktural bagi lengkung kapiler. Sel-sel tersebut mengandung sejumlah serat dan memiliki daya **kontraksi**.



Kontraksi sel dapat membatasi filtrasi mungkin dengan mengurangi daerah filtrasi glomerulus. Kontraksi ini dirangsang oleh angiotensin II, vasopresin arginin dan tromboksan, yang merupakan suatu respon yang dihambat oleh prostaglandin E<sub>2</sub>. (45,46,47).



Gambar 4. Dinding Kapiler Glomerulus

(dikutip dari William F B dan Robert Rej)<sup>(48)</sup>

## 2.6. MIKROALBUMINURIA DAN ATEROSKLEROSIS

Mikroalbuminuria adalah keadaan dimana terdapat peningkatan ekskresi albumin dalam urin lebih besar dari kadar normal namun masih belum sampai pada keadaan albuminuria klinis. Nilai rentang mikroalbuminuria adalah  $\geq 30$  mg / 24 jam sampai dengan  $\leq 300$  mg / 24 jam. Normal ekskresi albuminurin

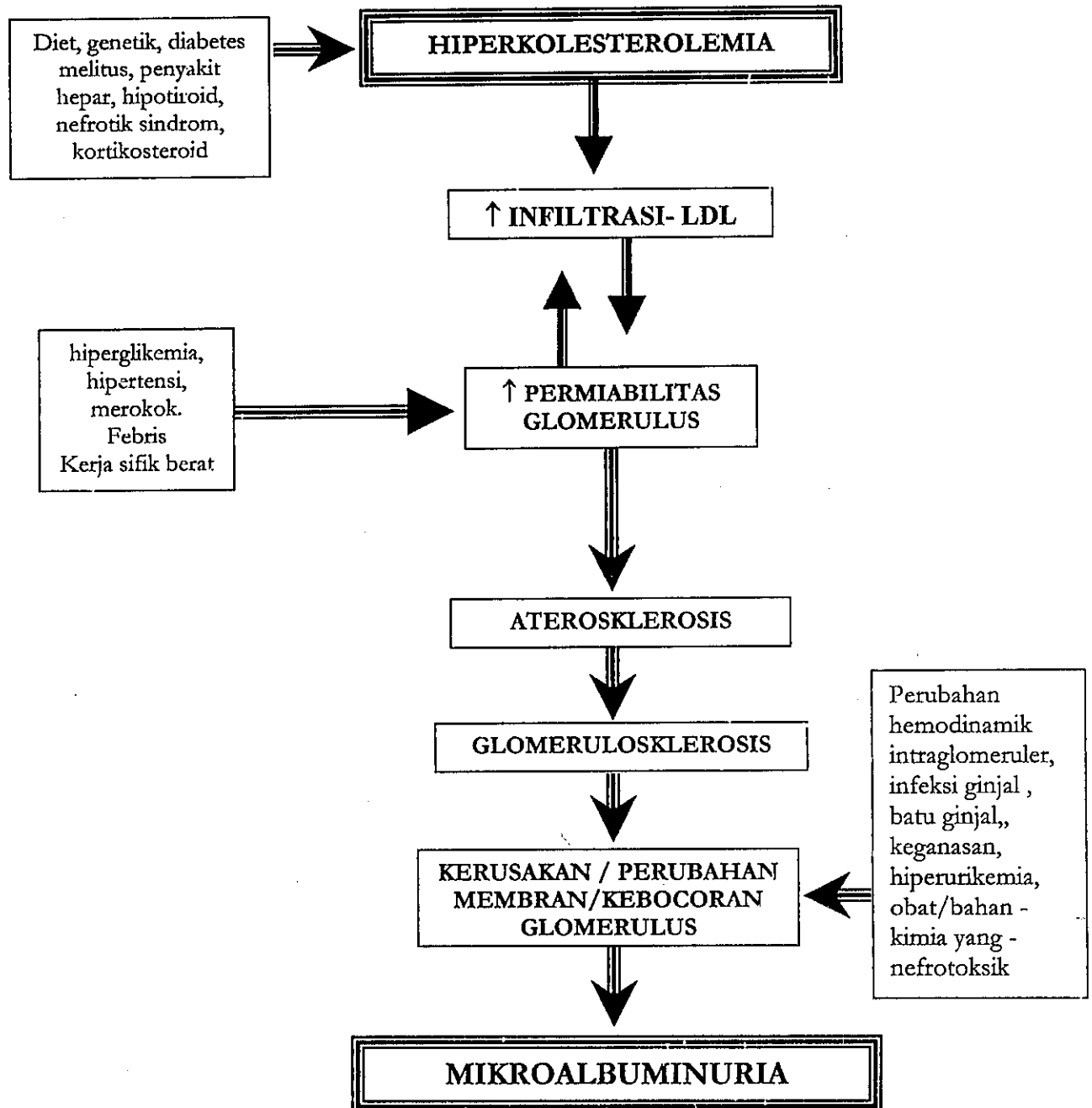
kurang dari 30 mg/ 24 jam dan umumnya tidak melebihi 15 mg / 24jam (48,49,50).

Bila terjadi gangguan pada glomerulus, maka ukuran dan atau muatan sawar selektif dapat rusak/ terganggu dengan akibat makromolekul dapat menerobos masuk. Berbagai hal yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan/ gangguan pada ukuran/ muatan sawar antara lain: kerja jasmani berat, demam, hipertensi, merokok, diabetes melitus, preeklamsi, keganasan, akibat kelainan primer ginjal sendiri<sup>(5,45,48,50)</sup>.

Saat ini berkembang pendapat tentang korelasi antara mikroalbuminuria dengan aterosclerosis. Deckert berpendapat tentang adanya kemiripan antara sel mesangial pada glomerulus dan sel myomedial pada arteri. Keduanya mempunyai sifat kontraktil. Pada pasien dengan mikroalbuminuria terjadi proliferasi sel mesangial pada glomerulus dan sel myomedial pada dinding arteri. Sel-sel tersebut mensintesis kolagen IV, fibronectin laminin dan **heparan sulfat proteoglikan (HS-PG)**. Menurut Deckert (1992) kunci kebocoran albumin lewat glomerulus dan proses aterosklerosis adalah HS-PG, hal ini dibuktikan dengan suatu percobaan menggunakan suntikan antibodi monoklonal terhadap HS-PG yang dapat menimbulkan mikroalbuminuria hanya dalam beberapa menit. Shimamura dan Spiro (1987) mendapatkan berkurangnya densitas HS-PG hingga 50 % di glomerulus pada pasien mikroalbuminuria dan penurunan HS-PG ini juga terjadi pada pembuluh darah koroner. Ditemukan hubungan terbalik antara HS-PG dengan kadar kolesterol

di dalam sel pembuluh darah besar manusia, dimana makin rendah kadar HS-PG makin tinggi kadar kolesterol dalam sel pembuluh darah. (1,12,51,52)

## 2.7. KERANGKA TEORI



Keterangan:

Pemeriksaan terhadap aterosklerosis, glomerulosklerosis, kerusakan membran glomerulus tidak dilakukan.

## 2.8. KERANGKA KONSEP



## 2.9. DEFINISI OPERASIONAL

### 2.9.1. Variabel bebas:

Hiperkolesterolemia : ialah keadaan dengan kadar total kolesterol darah  $\geq 240$  mg/dl yang ditetapkan dengan metode ensimatik

### 2.9.2. Variabel tergantung :

Mikroalbuminuria :ialah keadaan dengan kadar albumin dalam urin  $\geq 30$  mg/ urin 24 jam sampai dengan  $\leq 300$  mg / urin 24 jam yang ditetapkan dengan metoda imunoturbidimetric assay

## 2.10. PERNYATAAN HIPOTESIS.

Terdapat hubungan antara hiperkolesterolemia dengan mikroalbuminuria

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. RANCANGAN PENELITIAN**

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang.

#### **3.2. RUANG LINGKUP BIDANG PENELITIAN**

##### **3.2.1. Lingkup Bidang yang diteliti**

Bidang ilmu yang diteliti adalah ilmu Patologi Klinik dengan titik berat pada cabang nefrologi dan kimia klinik

##### **3.2.2. Lingkup Wilayah/ Tempat**

Kota madya Semarang – Jawa tengah

##### **3.2.3. Lingkup Waktu**

Waktu penelitian selama 6 bulan (September 2000 – maret 2001)

#### **3.3. POPULASI**

Populasi penelitian adalah : Responden laki-laki maupun perempuan yang mengadakan *check-up* laboratorium di laboratorium klinik swasta di kota Semarang yang memenuhi kriteria inklusif.

#### **3.4. SAMPEL**

Pengambilan sampel secara purposif dari responden hiperkolesterolemia (kadar kolesterol darah  $\geq 240$  mg/dl ) dengan :

### **3.4.1. Kriteria inklusif**

- 3.4.1.1. Usia 30 – 60 tahun
- 3.4.1.2. Tidak merokok
- 3.4.1.3. Normotensi
- 3.4.1.4. Tidak febris maupun melakukan aktifitas fisik berlebihan
- 3.4.1.5. Kadar trigliserida < 200 mg/dl <sup>(53)</sup>
- 3.4.1.6. Tidak meminum obat antioksidan dan penurun lipid darah.
- 3.4.1.7. Kadar gula darah dalam rentang rujukan (gula sewaktu < 200mg/ dl dan gula puasa < 126 mg/ dl).<sup>(54)</sup>
- 3.4.1.8. Fungsi ginjal normal berdasarkan pemeriksaan serum ureum, kreatinin yang berada dalam rentang rujukan (rentang rujukan: ureum =10 - 50 mg/ dl, kreatinin = 0,6 - 1,3 mg/ dl) dan hasil urinalisis tidak ditemukan adanya kelainan.<sup>(11)</sup>

### **3.4.2. Kriteria eksklusif**

- 3.4.2.1. Perokok pasif
- 3.4.2.3. Pekerja berat (secara fisik).

## **3.5. KETERBATASAN PENELITIAN**

### **3.5.1. Pemeriksaan glomerulosklerosis**

untuk mengetahui ada/ tidak adanya glomerulosklerosis (kerusakan/ perubahan anatomi membran glomerulus) dapat terdeteksi baik dengan melakukan pemeriksaan biopsi (Patologi Anatomi), namun hal ini tidak mungkin dilakukan karena merupakan tindakan invasif dan kebanyakan responden tidak akan bersedia.

### **3.5.2. Pemeriksaan heparan sulfat proteoglikan (HS-PG)**

merupakan pemeriksaan kunci untuk kebocoran albumin lewat glomerulus yang disebabkan glomerulosklerosis, namun tidak kami lakukan karena keterbatasan fasilitas, dana dan reagen.

### **3.5.3. Lama menderita hiperkolesterolemia**

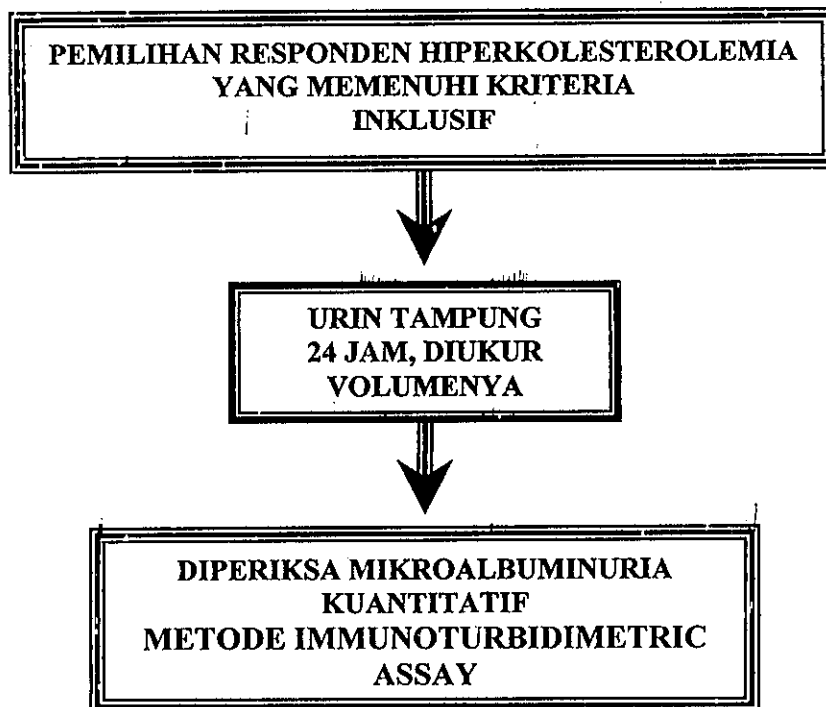
Untuk mengetahui sejak kapan hiperkolesterolemia tersebut dialami oleh responden tidaklah mudah. Hal ini dikarenakan pada umumnya responden baru memeriksakan diri setelah berobat ke dokter karena sakitnya dan atau ditemukan secara kebetulan pada saat diadakan *medical check up*. Responden baru secara rutin memeriksakan kadar kolesterol setelah mengetahui adanya hiperkolesterolemia.

### **3.5.4. Kesulitan mencari responden yang memenuhi Kriteria**

Responden dengan peningkatan kadar kolesterol pada umumnya juga disertai dengan kenaikan trigliserida darah dan atau kenaikan tekanan darah, adanya kadar gula darah di atas normal ,sudah adanya gangguan pada fungsi ginjalnya. Selain itu tidak semua responden bersedia menampung urিনnya selama 24 jam untuk dilakukan penelitian walaupun sudah dimotifasi. Pemeriksaan hanya dilakukan di satu laboratorium saja untuk menghindari perbedaan metode dan jenis reagen, hal ini makin mempersempit cakupan, sehingga selama 6 bulan hanya berhasil mendapatkan responden sebanyak 28 orang.



### 3.6. STRATEGI PENELITIAN



Keterangan :

Untuk mendapatkan responden yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan dengan kuesener dan pendekatan/ *approach* responden dilakukan *house to house*, demikian pula pengukuran tensi, suhu tubuh, pengambilan dan pengukuran volume sampel dilakukan sendiri.

### 3.7. BAHAN DAN MATERI PEMERIKSAAN

#### 3.7.1. Kolesterol darah

Bahan diambil dari serum responden sebanyak 5 cc dari vena cubiti dengan menggunakan jarum sekali pakai, selanjutnya darah tersebut dipusingkan dan diambil serumnya.

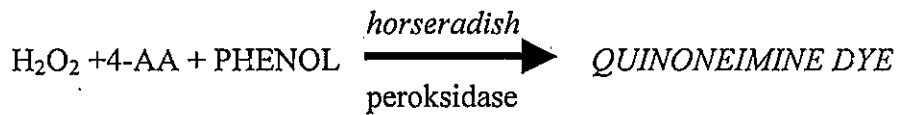
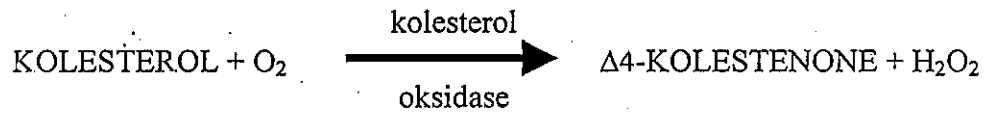
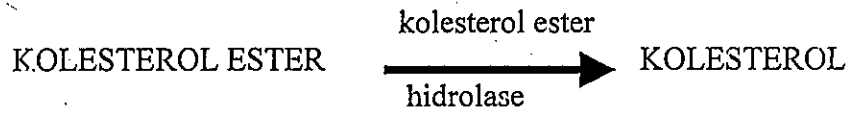
Bahan diambil dari urin tampung 24 jam (pada mulai penampungan kemih pertama dibuang selanjutnya kemih kedua ditampung selama 24 jam). Penampungan menggunakan jirigen plastik 2,5 liter dan selama penampungan jirigen di simpan ditempat sejuk (di kamar mandi). Esok harinya (24 jam setelah penampungan ) urin dikirim ke laboratorium klinik swasta di Jakarta untuk diperiksa kadar albuminurinya dengan *metode immunoturbidimetric Assay*.

### 3.8. METODE DAN CARA KERJA PEMERIKSAAN.

#### 3.8.1. Kolesterol<sup>(55)</sup>

##### 3.8.1.1. Prinsip Kerja :

Metode yang digunakan adalah CHOD-PAP, dimana prinsip kerjanya : kolesterol dan ester-esternya di bebaskan dari lipoprotein melalui proses hidrolisa oleh kolesterol esterase . Kolesterol yang terbentuk di oksidasi dengan kolesterol oksidase, menghasilkan  $H_2O_2$ . Selanjutnya  $H_2O_2$  bereaksi dengan 4-aminoantipyrine (4-AA) dan phenol dalam reaksi yang dikatalisis oleh *horseradish* peroksidase menghasilkan quinonimine yang berwarna yang selanjutnya diukur secara fotometri dengan panjang gelombang 500 nm.



### 3.8.1.2. Alat yang digunakan

- kapas dan alkohol 70 %
- jarum sekali pakai untuk pengambilan darah
- tabung sentrifuse tanpa antikoagulan
- *automated clinical chemistry analyzer*

### 3.8.1.3. Reagen

#### 3.8.1.3.1. Working reagents:

- |                              |               |
|------------------------------|---------------|
| - kolesterol ester hidrolase | 117 IU/L.     |
| - kolesterol oksidase        | 167 IU/ L.    |
| - horseradish peroksidase    | 27,600 IU/ L. |
| - 4-aminoantipirin           | 0,80 mmol/ L  |
| - fenol                      | 14,00 mmol/ L |

#### 3.8.1.3.2. Buffer

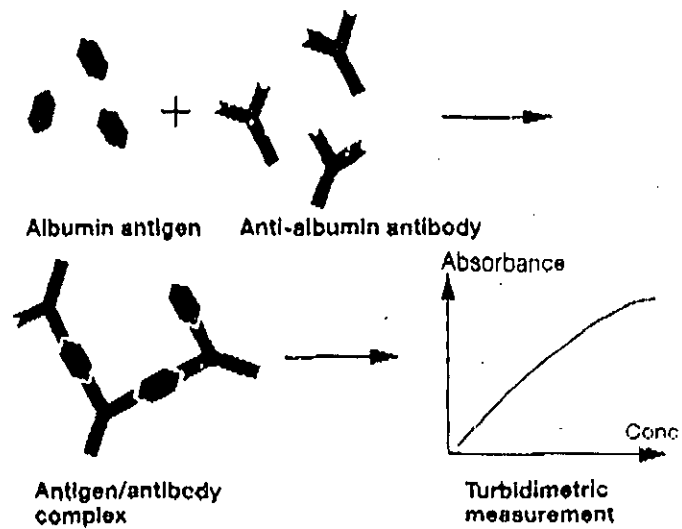
3.8.1.3. Cara pemeriksaan:

- menggunakan *automated clinical chemistry analyzer*
- pengambilan sampel 2,50 ul.
- temperatur dibuat pada suhu 37<sup>0</sup>C.
- *working reagents* ditambah buffer dengan perbandingan 1 dibanding 1.
- Volume reagen yang dibutuhkan 236 ul.
- Panjang gelombang 500.
- Pembacaan pertama pada 360 detik.
- Akhir pembacaan pada 1020 detik.
- Interval pembacaan tiap 60 detik.

3.8.2. Mikroalbuminurin<sup>(56)</sup>

3.8.2.1. Prinsip kerja

Pemeriksaan mikroalbuminuria dilakukan dengan *cara immunoturbidimetric assay*. Prinsip kerjanya adalah : Albumin dalam urin bereaksi dengan antibodi spesifik yang dengan adanya polietilen glikol, maka akan cepat terbentuk presipitat kompleks imun. Hal ini menyebabkan kekeruhan. Kekeruhan ini diukur secara fotometris. Hasilnya sebanding dengan kadar albumin dalam urin



#### 3.8.2.2. Alat yang digunakan

- Alat penampung urin berupa jirigen plastik bersih dengan kapasitas 2,5 liter.
- *automated clinical chemistry analyzer Roche/ Hitachi 9*

#### 3.8.2.3. Working Reagent

- R1 (Buffer) :  
TRIS buffer 50 mmol/l ; 8,0 PEG4,2 %; EDTA 3,7 g/l;  
preservative.
- R2 (Anti-albumin antibodies) :  
Polyclonal anti-human albumin antibodies ; TRIS buffer  
100mmol/l; PH 7,2; *preservative*
- R3 (Calibrator) :  
Albumin (human); *phosphate buffer* 50 mmol/l; PH 8,0;  
*preservative*

#### 3.8.2.4. Cara pemeriksaan

- Sampel yang dibutuhkan 15 ul.

- reagen 1 yang dibutuhkan 250 ul.
- reagen 2 yang dibutuhkan 50 ul.
- Suhu pada 37C.
- Panjang gelombang 700 dan 340 ( dibaca duplo).
- Waktu yang dibutuhkan untuk membaca 10 menit.

### 3.9. ANALISIS DATA

Data yang terkumpul, dilakukan tabulasi (*Entery data*), diolah dengan program SPSS-PC, uji statistik yang digunakan adalah uji korelasi Spearman's (57,58)

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari bulan Juli 2000 sampai dengan Maret 2001 didapatkan 29 responden laki-laki dan perempuan dengan kadar kolesterol 240 mg/ dl sampai 375 mg/ dl yang memenuhi kriteria inklusi : tidak merokok untuk menghindari akibat dari faktor oksidan<sup>(15)</sup>. Dalam keadaan normotensi, tidak dengan aktifitas/ pekerjaan fisik yang berlebihan dan tidak febris pada saat penampungan urin untuk menghindari perubahan hemodinamik intra renal yang dapat mengakibatkan proteinuria<sup>(45)</sup>. Rentang usia antara 30 tahun sampai dengan 60 tahun didasarkan pada penelitian yang dilakukan Jan Skov Jensen di *Copenhagen City Heart Study* yang menyatakan tidak adanya hubungan antara usia dengan ekskresi albuminurin pada rentang usia 30 tahun sampai 60 tahun<sup>(18)</sup>. Hasil perhitungan dari penelitian kami sendiri antara umur 31 tahun sampai dengan 57 tahun dengan uji korelasi Spearman's ternyata juga menunjukkan tidak adanya hubungan antara umur dengan kadar ekskresi albumin urin ( $r = 0,198$  dan  $p = 0,328$ ) (lampiran 2).

Dari 29 responden tersebut, ternyata 1 responden perempuan dengan kadar kolesterol 302 mg/ dl terpaksa dieksklusi karena ternyata hampir setiap hari minum *juice* wortel dan apel. Wortel dan apel diketahui mengandung  $\beta$  karoten yang merupakan antioksidan<sup>(59)</sup>. Disamping itu responden tersebut jarang makan makanan yang digoreng (hanya  $\pm 1$  kali seminggu). Hal ini dilakukan responden sejak 5 tahun lalu setelah yang bersangkutan mengetahui menderita hiperkolesterolemia.

Hasil ekskresi albumin urin hanyalah 4 mg/ 24 jam. Dengan demikian kami peroleh 28 responden yang dapat dianalisis.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol dan Mikroalbuminuria

NO	JENIS KEBAYAAN	UMUR (TAHUN)	KADAR KOLESTEROL (MG/DL)	KADAR MIKROALBUMINURIN (MG/URIN 24 JAM)
1	L	48	240	69 *
2	P	45	241	3
3	L	31	243	4
4	L	47	246	3
5	P	47	248	3
6	P	46	248	6
7	P	41	249	3
8	L	40	250	4
9	L	48	251	7
10	P	48	252	10
11	P	52	254	4
12	P	51	257	4
13	L	33	264	32 *
14	L	40	265	4
15	L	41	266	4
16	L	49	268	3
17	L	51	272	10
18	P	48	273	3
19	L	52	278	45 *
20	P	57	279	8
21	P	48	281	17
22	P	42	284	19
23	L	51	291	12
24	P	57	294	14
25	P	57	297	45 *
26	L	41	313	23
27	L	48	367	38 *
28	P	35	375	34 *

**KETERANGAN :**

P = perempuan

L = laki-laki

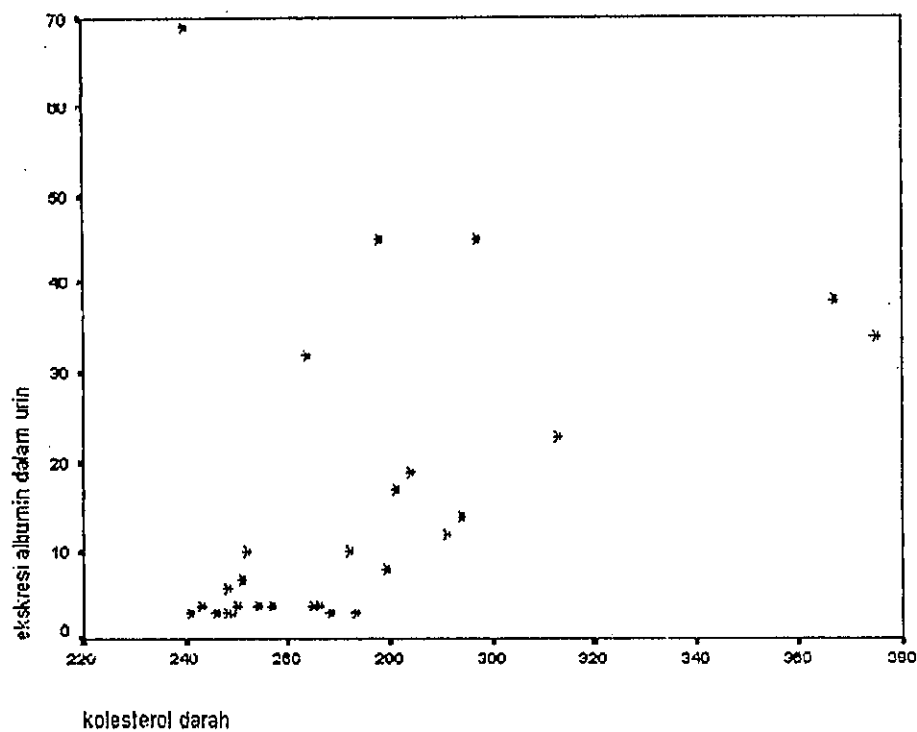
\*= tanda untuk responden dengan kondisi mikroalbuminuria.



Dari 28 responden, didapatkan 6 (21,4%) orang yang menunjukkan keadaan mikroalbuminuria yaitu 4 responden laki-laki dan 2 responden perempuan sebagai berikut ( tabel 1) untuk **responden laki-laki** : nomor 1 dengan kadar kolesterol 240 mg/ dl dan ekskresi albuminurin 69 mg/ 24 jam, responden nomor 13 dengan kadar kolesterol 264 mg/ dl dan ekskresi albuminurin 32 mg/ dl, responden nomor 19 dengan kadar kolesterol 278 mg/ dl dan ekskresi albuminurin 45 mg/ 24 jam, 1 responden nomor 27 dengan kadar kolesterol 367 mg/ dl dan ekskresi albuminurin 38 mg/ 24 jam. Untuk **responden perempuan** : responden nomor 25 dengan kadar kolesterol 297 mg/ dl dan ekskresi albuminurin 38 mg/ 24 jam responden nomor 28 dengan kadar kolesterol 375 dan ekskresi albuminurin 34 mg/ 24 jam. Ekskresi albumin responden–responden tersebut terlihat tidak sejajar dengan peningkatan kadar kolesterol sehingga **teori yang mengatakan kemampuan albumin menembus filtrasi glomerulus sejalan dengan kemampuan lipoprotein menembus ke dalam intima belum dapat tersokong**. Sebab yang pasti belum kami ketahui, kemungkinan disebabkan karena jumlah sampel masih kurang memadai dan pendekatan penelitian ini hanya secara belah lintang. Disamping itu perbedaan kerentanan terhadap faktor dari luar yang sifatnya genetik belum dapat disingkirkan<sup>(60)</sup> dan lamanya keadaan hiperkolesterolemia pada responden tidak dapat diketahui dengan pasti. Namun untuk responden nomor 1 dengan kadar kolesterol terendah (240 mg/ dl) dan ekskresi albuminurin tertinggi (69 mg/ 24 jam) dari anamnesa diketahui bahwa *intake* air kurang ( sehari minum  $\pm$  3 gelas dan jumlah urin tampung hanya 580 cc). Hal ini mungkin menyebabkan kadar albumin dalam urin menjadi lebih tinggi dari semestinya ( urin terkonsentrasi).

Responden mulai nomor 2 sampai dengan 20 (kecuali nomor 13 dan 19) ekskresi albuminurin tidak lebih dari 10 mg/ 24 jam. Hal ini memberi kesan bahwa sampai dengan kadar kolesterol 279 mg/ dl tidak menunjukkan peningkatan ekskresi albuminurin yang berarti.

Peningkatan ekskresi albuminurin lebih dari 10 mg/ 24 jam mulai tampak nyata pada kadar kolesterol 281 mg/ dl ke atas (mulai responden nomor 21 sampai nomor 28), meskipun tidak terlihat jelas sejajar dalam arti kata makin meningkat kadar kolesterol makin meningkat ekskresi albumin urin.



**Grafik : hubungan antara hiperkolesterolemia dengan ekskresi albumin urin**

Secara keseluruhan hubungan antara hiperkolesterolemia dengan peningkatan ekskresi albuminurin dengan menggunakan uji korelasi Spearman's menunjukkan korelasi sedang yang signifikan dengan  $r = 0,554$  dan  $p = 0,002$ . Dengan demikian

H<sub>0</sub> ditolak dan H<sub>1</sub> diterima yang berarti ada hubungan sedang antara hiperkolesterolemia dengan ekskresi albumin urin. Hal ini secara tidak langsung dapat menyokong pendapat Deckert yang mengatakan bahwa patogenesis aterosklerosis dan mikroalbuminuria adalah sama dan Jensen JS yang menyebutkan adanya hubungan yang erat antara aterosklerosis dengan mikroalbuminuria.

Dua puluh delapan responden yang kami teliti, terdiri dari 14 responden pria (50 %) dan 14 responden wanita (50 %) (Tabel 2)

**Tabel 2. Jumlah Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin**

JENIS KELAMIN	JUMLAH	%
PRIA	14	50
WANITA	14	50
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Usia termuda 31 tahun dan tertua 57 tahun, usia rata-rata 46,21 tahun. Kadar kolesterol terendah 240 mg/ dl dan tertinggi 375 mg/ dl kadar rerata kolesterol 273mg/ dl. Ekskresi albuminurin terendah 3 mg/ 24 jam dan tertinggi 69 mg/ 24 jam, ekskresi albuminurin rata-rata 15 mg/24 jam.(tabel 3).

**Tabel 3. Data Umur, Kadar Kolesterol, Ekskresi Albuminurin**

	JUMLAH SAMPEL	MINIMUM	MAKSIMUM	MEAN
UMUR (TAHUN)	29	31	57	46,41
KOLESTEROL (MG /DL)	29	240	375	274
EKSKRESI ALBUMINURIN (MG/ 24 JAM)	29	3	69	15

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. KESIMPULAN.

- 5.1.1 Didapatkan 6 (21,4 %) responden mikroalbuniuria
- 5.1.2 Hiperkolesterolemia berhubungan sedang dengan peningkatan ekskresi albumin urin

#### 5.2. SARAN.

- 5.2.1. Pada penderita dengan hiperkolesterolemia, dapat ditambahkan pemeriksaan mikroalbumin urin untuk deteksi dini keadaan mikroalbuminuria
- 5.2.2. Penelitian ini sebaiknya dilanjutkan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan *longitudinal study* untuk dapat membuktikan/ menyokong teori tentang kemampuan albumin menembus filtrasi glomerulus sejalan dengan kemampuan lipoprotein menembus endotel ke dalam intima.

## BAB VI

### RINGKASAN

Aterosklerosis merupakan penyakit otot arteri dan kemunduran/ pengurangan elastisitas arteri sedang dan besar yang progresif lambat. Awal dari aterosklerosis adalah disfungsi endotel dimana pada disfungsi endotel ini terjadi peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah. Salah satu faktor mayor penyebab aterosklerosis adalah hiperkolesterolemia.

Hiperkolesterolemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol lebih dari nilai rujukan, dianggap sebagai faktor resiko tinggi bila kadar kolesterol  $\geq 240$  mg/ dl. Kolesterol yang paling berperan dalam aterosklerosis sebenarnya adalah *small-dense* LDL, namun hiperkolesterolemia tanpa hipertrigliseridemia umumnya disertai peningkatan kolesterol-LDL

Glomerulus ginjal yang merupakan rumbai kapiler dilaporkan peneliti lain juga dapat terjadi disfungsi endotel karena hiperkolesterolemia dengan akibat terjadinya kebocoran filtrasi glomerulus. Cara terbaik untuk mengetahui kerusakan/ perubahan membran glomerulus adalah biopsi, namun biopsi merupakan teknik invasif yang sulit dikerjakan. Deteksi HS-PG (heparan sulfat proteoglikan) merupakan kunci untuk mengetahui kebocoran karena glomerulosklerosis, namun terdapat kesulitan fasilitas dan dana. Salah satu cara menilai kebocoran glomerulus pada keadaan dini dan dapat dikerjakan ialah dengan adanya mikroalbuminuria.

Mikroalbuminuria ialah keadaan dengan kadar albumin dalam urin  $\geq 30$  mg/ 24 jam sampai dengan  $\leq 300$  mg/ 24 jam.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara hiperkolesterolemia dengan mikroalbuminuria. Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi/ masukan tentang pentingnya pemantauan terhadap timbulnya mikroalbuminuria sebagai usaha pencegahan terhadap kerusakan glomerulus pada hiperkolesterolemia secara dini. Rancangan penelitian ini adalah diskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang. Tempat penelitian Kodya Semarang. Penelitian dilakukan sejak bulan Juli 2000 sampai dengan Maret 2001. Sampel diambil secara purposif dengan kriteria inklusi : berusia 30 –60 tahun, laki-laki maupun perempuan, tidak merokok, normotensi, tidak febris maupun melakukan aktifitas fisik berlebihan, kadar trigliserida < 200 mg/ dl, tidak meminum obat antioksidan dan penurun lipid, kadar gula darah dalam rentang rujukan dan fungsi ginjal normal.

Didapatkan 28 sampel urin tampung 24 jam dari responden dengan kadar kolesterol antara 240 mg/ dl sampai dengan 375 mg/ dl. Penetapan kolesterol dilakukan dengan metode CHOD PAP dan mikroalbuminuria kuantitatif diperiksa dengan menggunakan metode *immunoturbidimetric assay*.

Didapatkan 6 responden (21,4 %) mikroalbuminuria dengan kadar kolesterol bervariasi ( 4 responden dengan kadar kolesterol di bawah 300 mg/ dl dan 2 di atas 300 mg/ dl). Peningkatan ekskresi albumin urinnya terlihat tidak sejajar dengan peningkatan kadar kolesterol, sebab yang pasti belum diketahui. Secara umum pada kadar kolesterol sampai dengan 279 mg/ dl tidak menunjukkan ekskresi albumin urin yang berarti dan pada kadar kolesterol  $\geq 281$  mg/ dl tampak menunjukkan ekskresi albumin urin yang nyata.

Hasil secara keseluruhan dengan uji korelasi Spearman's didapatkan hubungan sedang antara hiperkolesterolemia dengan ekskresi albumin urin ( $r = 0,554$  dan  $P = 0,002$ ).

Hasil penelitian ini secara tidak langsung dapat menyokong pendapat Deckert yang menyatakan bahwa patogenesis aterosklerosis sama dengan mikroalbuminuria dan sesuai dengan laporan Jensen JS tentang adanya hubungan yang erat antara aterosklerosis dengan mikroalbuminuria

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Andi W. **Parameter risiko penyakit vaskuler aterosklerotik koroner dan serebral.** Forum Diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational services. 3 : 1995.
2. Shaper AG. **Risk factor in the kingdom.** In : Poulter N, Sever P, Thom S ed. **Cardiovascular disease risk factor and intervention.** Oxford Radcliffe Medical Press, 1993 : 1- 40.
3. Djokomoeljanto. **Dislipidemia dan Aterosklerosis.** Ceramah Ilmiah dislipidemia dan penyakit jantung koroner. PAPDI Cabang Semarang. Semarang, 1992.
4. Muhamad AS. **Penyakit jantung iskemik pada wanita.** Pendidikan kedokteran berkelanjutan IPD II. Badan Penerbit UNDIP. Semarang, 1997 : 1-6.
5. Djanggan S. **Studi penelitian lipoprotein (a) = LP (a) sebagai factor dan predictor penyakit jantung koroner.** Jurnal kardiologi Indonesia XX. 3, 1995 : 121 – 31.
6. Phillip J, Murray P, Crocker J. **The biology of disease.** 2th ed. London. Blackwell Science Ltd, 1995 : 165 – 89.
7. Djanggan S. **Peran radikal bebas dalam patogenesis aterosklerosis.** Journal Kardiologi XXII; 1997 : 168 – 82.
8. Illingworth DR, Duell PB, Connor WE. **Disorder of lipid metabolism.** In : Feligg P, Baxter J ed. **Endocrinology and metabolis.** 3<sup>ts</sup> Mc Grawhill, 1995 : 1315 – 1403.



9. Freel JP ed. **Kamus kedokteran Dorland**. Terjemahan : Harjono RM dkk. Ed 26. Jakarta, 1994 : 167.
10. Askandar T. **Lipid triad GIGULOHIPSALF3ARIL dislipidemia - diabetes melitus - aterosklerosis**. Dalam : Askandar T. ed. **Simposium nasional diabetes dan lipid I**. Surabaya. Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr Sutomo - FK UNAIR, 1994 : 175 – 222.
11. Appendix. In : Burtis Carl A, Ashwood Edward R ed. **Tietz fundamentals of clinical chemistry**. 4<sup>th</sup> ed. USA. WB Saunders Co, 1996 : 781 – 2.
12. Andi W, Marita K. **Petanda biokimia untuk disfungsi endotel**. Forum Diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational services. 1 : 1999.
13. Cohen, J.D. **Direct measurement of LDL cholesterol Clinical implication of an improved method for the diagnosis and treatment of hypercholesterolemia**. Special Report, Sigma Diagnostics, 1994.
14. Genzyme diagnostics, **LDL, Direct**. Product Information, 1993.
15. Slamet S. **Mikroalbuminuria komplikasi makro dan mikroangiopati pada diabetes melitus**. Pusat Diabetes dan Lipid Sub Bagian Metabolik / Endokrinologi. Bagian Penyakit Dalam FKUI / RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo. Jakarta, 1996 : 1 – 14
16. Andi W. **Faktor resiko penyakit kardiovaskuler perspektif baru**. Forum Diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational services. 2, 1998.
17. Djokomoeljanto. **Prinsip umum pendekatan penatalaksanaan dislipidemia**. Pertemuan klinis lipobay. 1998. Semarang

18. Jensen JS. **Microalbuminuria and risk of the atherosclerosis**. Danish Medical bulletin. Journal of the health sciences. 2. 47. : 63 -- 150.
19. Sujono S. **Dislipidemia patogenesis dan interpretasi klinis**. Dalam : Askandar T. Simposium Nasional diabetes dan lipid I. Surabaya. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr Sutomo- FK UNAIR, 1994 :173 – 4.
20. Montgomery R,Dreyr RL, Conway TW, Spector AA. **Biokimia suatu pendekatan berorientasi kasus**. Terjemahan : Ismadi M. Ed 4. Yogyakarta. Gajahmada University Press. 1993 : 687 - 707.
21. Djokomoeljanto R. **Patofisiologi dislipidemia**. Lipid PERKI 95. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ,1995 : 1 - 16
22. Budianto S. **Dislipidemia klasifikasi dan diagnosis**. Simposium Nasional Diabetes dan Lipid I. Surabaya. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr Sutomo- FK UNAIR, 1994 : 223 – 42
23. Stein EA, Myers GL. **Lipids apolipoproteins, and lipoproteins**. In : Burtis CA, Edward RA ed. **Tietz Fundamentals of Clinical chemistry**. 4<sup>th</sup> ed Texas. WB. Saunders Co, 1996 : 375 – 401
24. Hopkins PN, Wu lily Y, Williams RR. **Dislipidemias**. In : Noe D M, Rock RC. **Laboratory medicine the selection and interpretation of clinical laboratory studies**. USA. William & Wilkins, 1994 : 476 – 511.
25. Vinter HV. **Phatology of cervical and intracranial atherosclerosis and fibromuscular dysplasia**. In : Batjer HH. Cardiovascular disease. Lippncott-Raven Publisher. Philadelphia, 1997 : 41 – 52.

26. Jessup W. **Oxidized lipoprotein and nitric oxide.** Current opinion in lipidology. 7, 1996 : 274 – 80
27. MF Robert, Weve, F Thomas, et al. **Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase.** Circulation. 97, 1998 : 108 – 12.
28. Crespin S, Garber AJ, Ginsberg HN, Kraus RM. **Diabetes and dyslipidemia diagnosis and treatment pathophysiology of dyslipidemia in diabetes mellitus.** Washington University in ST louis. Washington, 1995 : 1 – 20
29. Andi W. **Small-Dense LDL dan atherogenic lipoprotein phenotype.** Forum Diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational services. 1: 1999
30. Lahdenpera S, Kuust T, Tilly-kiesi M, Groop PH, Elliot TG, et al. **LDL subclasses in IDDM patients relation to diabetes nephropathy.** Diabetologia. 37.1994 : 681 – 8.
31. Djokomoeljanto. **Dislipidemia pada diabetes melitus.** Simposium Nasional Diabetes dan Lipid I. Surabaya. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr Sutomo-FK UNAIR, 1994 :243 - 54.
32. Askandar T. **New aspects in treatment of dyslipidemia clinical experience on statin group in Surabaya.** Simposium Nasional Diabetes dan Lipid I. Surabaya. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr Sutomo- FK UNAIR, 1994 :271 – 95
33. Sumiarji G. **Pengobatan dislipidemia sampai kapan ?.** Pertemuan ilmiah tahunan 2000 Ilmu Penyakit Dalam FKUI : 9 – 21.
34. Junqueira LC, Carneiro J. **Histologi dasar.** Terjemahan : Dharma A. Ed 3. Jakarta. E G C, 1995 : 239 – 53.

35. Ross MH, Reith EJ. **Histology A text and atlas**. San Francisco. JB Lippincott Co. 1985 :278 – 92.
36. Buja LM. **Sistem vaskula**. Patologi II. Terjemahan : Staf Pengajar Patologi Anatomik FK UNAIR. Jakarta. E G C, 1995 : 1 – 11.
37. Harmani K. **Disfungsi endotel dan penyakit jantung koroner**. Makalah KONAS HKKI VIII. 2000 .
38. Djangan S. **Peran endotel pada patogenesis penyakit kardiovaskular**. Medika. No 7. XXVI, 2000 : 432 – 44
39. Whaley K, MacSween Roderick NM. **Muir's textbook of pathology**. 13<sup>th</sup> ed. London. Little Brown Co, 1993 : 440 – 62.
40. Davies. **Atherosclerosis the link between arterial intimal lesions and myocardial infaction**. In : Poulter N, Sever P, Thom S. Cardiovascular disease risk factors and intervention. Great Britain. Radcliffe Medical; Press, 1993 : 110 – 17.
41. Soedomo H. **Aspek klinik dan diagnosis stroke**. Simposium Pengelolaan Stroke Masa Kini. Pertemuan Regional Neurologi ke XVI Jawa Tengah dan DIY. Semarang 1999 : 1 – 100.
42. Bittner V. **Atherosclerosis and the immune system**. Arch. Intern. Med. Vol 158, 1998 :1395 –6.
43. De Valk B, Marx JJM. **Iron atherosclerosis and ischemic heart disease**. Arch. Intern Med. Vol 159, 1999 : 1542-8

44. Djokomoeljanto R. **Aterosklerosis aspek etiopatologi.** Simposium penanganan Stroke secara komprehensif menyongsong millenium baru. Semarang, 2000.
45. Madsen K M. **Anatomi ginjal.** Dalam :Tisher CC, Wilcox CS. **Nefrologi.** Ed 3. Jakarta. EGC, 1997 : 1-14.
46. Husein A. **Anatomi dan fisiologi ginjal.** Dalam : Husien A, Taralan T, Partini PT. **Nefrologi anak.** Jakarta. Balai penerbit FKUI, 1993 : 1 – 6.
47. Schriener GF, Kissane JM. **The Urinary system.** In : Kissane JM ed. **Anderson's pathology.** Toronto. The CV Mosby Co, 1990 : 804 – 7.
48. Whelton A, Watson A, Rock RC. **Nitrogen metabolites and renal function.** In : Burtis CA, Aswood ER ed. **Tietz fundamentals of clinical chemistry.** 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia . WB Saundewrs Co, 1996 : 569 – 92.
49. Mauer SM, Mogensen CE, Kjellstrand CM. **Diabetic nephropathy.** In : Schrier RW, Gottschalk. **Disease of the kidney.** 5<sup>th</sup> ed. London. Little Brown and Company. 1993 : 2153 – 78.
50. Marzuki S. **Mikroalbuminuria.** Simposium Urinalisa ; PDSPATKLIN. Jakarta : 1992.
51. Bell DSH. **Diabetes mellitus and coronary artery disease.** J ournal Cardiovasc Risk, 1997; 4 : 83 –90.
52. Wilson LM. **Fungsi ginjal normal.** Dalam : Price SA, Wilson LM ed. **Patofisiologi.** Terjemahan Peter A. Ed 4. Jakarta. EGC, 1995 : 770 – 89.
53. Prawiromursito SH. **Perbaikan dislipidemia dapat mencegah penyakit-penyakit jantung koroner.** Medika. 2. XXII,1996 : 117 - 122.

54. Kongres Nasional IV. **Pengelolaan diabetes melitus di Indonesia 1998.**  
perkumpulan indokrinologi Indonesia. Denpasar, 1998
55. Abbot Spectrum. **Cholesterol (CHOL).** Abbot Laboratories Diagnostics  
Division. U S A. 1996 : 1 - 3.
56. Roche Diagnostics. **Albumin.** Roche Diagnostics Cooperation. U S A. 1999  
: 1- 4.
57. Sastroasmoro S. Ismael S. **Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.** Bina  
Putra Aksara. Jakarta, 1995.
58. Pratiknya W. **Statistik untuk penelitian kedokteran .** PAU-PPAI. UGM.  
Yogyakarta, 1992.
59. Purnomoo S. **Antioksidan dan radikal bebas.** Simposium Oksidan dan  
Antioksidan Peranannya dalam mencegah Progresivitas kelainan Pembuluh  
Darah. Surabaya, 1993 : 37- 50.
60. Phiel EJ, Abraham GD. **Keturunan lingkungan dan penyakit infeksi  
interaksi antara keturunan dan lingkungan.** Dalam Price SA, Wilson LM  
ed. **Parofisiologi.** Terjemahan Peter Anugrah. Ed 4. E G C, 1995 : 8 – 21.