

572.57072
SAM
h @.1



**HUBUNGAN DISLIPIDEMIA
DENGAN
"OVAL FAT BODIES"**

**OLEH :
INDRANILA KUSTARINI SAMSURIA**

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

**HUBUNGAN DISLIPIDEMIA
DENGAN
“OVAL FAT BODIES”**

Karya Ilmiah Akhir
Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan
Dokter Sspesialis Patologi Klinik

**OLEH:
INDRANILA KUSTARINI SAMSURIA**

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

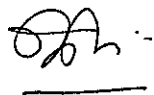
Karya ilmiah ini telah disetujui untuk dipertahankan

dihadapan Tim Penguji

PPDS I Patologi Klinik / FK UNDIP

Telah disetujui,

Pembimbing II



Dr. Purwanto AP Sp.PK
NIP.131.252.963

Pembimbing I



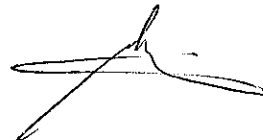
Dr. Lisyani Suromo Sp.PK(K)
NIP.130.354.869

Ketua Bagian Patologi Klinik
FK UNDIP



Dr. Purwanto AP Sp.PK
NIP.131.252.963

Ketua PPDS I Patologi Klinik
FK UNDIP



Dr. Lisyani Suromo Sp.PK(K)
NIP. 130.354.869

The Corelation between Dyslipidemia and oval fat bodies

Indranila KS, Lisyani S, Purwanto AP.

Clinical Pathology Departement Medical Faculty Diponegoro University /
RSUP Dr Kariadi Semarang

Abstract

Background. Lipid profiles which are generally chosen as laboratory screening parameters comprise of cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol and LDL cholesterol, but the cost of those parameters are relatively still expensive, while people often consume high fat in their diet. Oval fat bodies as a marker of lipiduria will be expected as a feature of serum lipids and may be performed as a simple non invasive laboratory test.

Objective. The purpose of the study was to know the correlation between hyperlipidemia/hypercholesterolemia/ hypertriglyceridemia and oval fat bodies.

Material and Method. This study was performed in 66 male and female subjects of hypercholesterolemia and or hypertriglyceridemia of 20 –83 years old, that went on a check up in a private laboratory in Semarang within 3 months (December 2000- February 2001). Sample were taken purposively. The method used in detecting lipids serum was enzymatics (CHOD - PAP for cholesterol and GPO enzymatic for triglyceride) and oval fat bodies was a microscopic urine sediment examination with Sternheimer – Malbin staining.

Result. The results showed that the mean triglyceride value was 210,85 and standart deviation was 131,74, while the minimum range was 76,5 and maximum rate was 1025. Of the cholesterol group, the mean was 230,6 with a standart deviation of 36,43 and a minimum range of 150 and maximum range of 323. Positive oval fat bodies were found on 15 subjects of hiperlipidemia (75%), 26 subjects of hypercholesterolemia (72,2%) and 7 subjects of hypertriglyceridemia (70%). Statistically showed that there were correlations between hyperlipidemia and OFB with $r = 0,82$ and $p = 0,01$, hypercholesterolemia and OFB with $r = 0,84$ and $p = 0,05$, hypertriglyceridemia and OFB with $r = 0,76$ and $p = 0,05$.

Conclusion. A positive correlation between dyslipidemia and oval fat bodies in urine had been found.

Keywords. hypercholesterolemia, hypertrygliceridemia, oval fat bodies.

Hubungan antara dislipidemia dan "Oval fat bodies"

Indranila KS, Lisyani S, Purwanto AP.

Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang

Abstrak

Latar Belakang. Profil lipid sebagai uji saring yang umum dikerjakan adalah kolesterol, trigliserid, kolesterol HDL dan kolesterol LDL, namun biaya untuk pemeriksaan ini juga masih cukup mahal, sementara pola makan tinggi lemak masih cenderung di miliki masyarakat. "Oval Fat Bodies" merupakan salah satu petanda lipiduria diharapkan dapat menggambarkan keadaan lemak darah pada uji saring laboratorium secara sederhana, non invasif dan murah.

Tujuan Penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara hiperlipidemia/ hiperkolesterolemia/ hipertrigliseridemia dengan "oval fat bodies".

Bahan dan Cara. Pengamatan dilakukan pada 66 subyek usia dewasa baik laki-laki dan wanita dengan hiperkolesterolemia dan atau hipertrigliseridemia yang memeriksakan diri di laboratorium klinik swasta di Semarang selama kurun waktu Desember – Februari 2001 secara *purposive sampling*. Metode pemeriksaan yang digunakan ialah metode enzimatik (CHOD – PAP untuk kolesterol dan GPO enzimatik untuk trigliserid) dan mikroskopik sedimen urin menggunakan pengecatan Sternheimer- Malbin untuk "oval fat bodies".

Hasil. Didapatkan hasil Trigliserid (dalam mg/dl) rata-rata 210,85 dengan simpang baku 131,74, nilai minimum 76,5 dan nilai maksimum 1025, sedangkan kolesterol didapatkan hasil rata-rata 230,6 dengan simpang baku 36,43, nilai minimum 150 dan nilai maksimum adalah 323.

"Oval fat bodies" positif ditemukan sebanyak 15 subyek dengan hiperlipidemia (75%), 26 subyek dengan hiperkolesterolemia (72,2%), 7 subyek dengan hiperkolesteolemia dan hipertrigliseridemia (70%).

Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi antara hiperlipidemia dan OFB dengan $r = 0,82$ dan $p = 0,01$, hiperkolesterolemia dan OFB dengan $r = 0,84$ dan $p = 0,05$, hipertrigliseridemia dengan OFB dengan $r = 0,76$ dan $p = 0,05$.

Kesimpulan. Ada korelasi positif antara dislipidemia dengan "oval fat bodies" dalam urin.

Kata kunci. hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, "oval fat bodies"

RIWAYAT HIDUP :

Nama : Dr. Indranila Kustarini Samsuria
Alamat : Dr. Cipto 131, Semarang 50124
Tilp. (024) 8416121
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 12 Mei 1957
Agama : Katholik
Status Perkawinan : Kawin
Nama Suami : Dr. Roy Hardjalukita Sp.PD
Nama Anak : Arindra Adirahardja
Pangkat/Golongan : Asisten Ahli / Gol. IIIB
NIP : 131.689.643
Riwayat Pendidikan : 1. Lulus SD Nusaputera Semarang 1969
2. Lulus SMP Kristen I Semarang 1972
3. Lulus SMA Negeri I Semarang 1975
4. Lulus FK UNDIP Semarang 1987

KATA PENGANTAR :

Pertama-tama kami panjatkan Puji dan Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya ilmiah dengan judul : Hubungan dislipidemia dengan "oval fat bodies" ; sebagai karya akhir dalam rangka menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kepada Dr. Lisyani Suromo Sp.PK(K) sebagai pembimbing dan sekaligus Ketua PPDS I Patologi Klinik F.K UNDIP Semarang dan Dr. Purwanto AP Sp.PK sebagai pembimbing dan sekaligus sebagai Ketua Bagian Patologi Klinik F.K UNDIP Semarang , kami mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas segala bimbingan dan dorongan semangat dalam menyelesaikan karya ilmiah ini.

Dalam kesempatan ini perkenankanlah kami menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya kepada yang terhormat:

1. Dr. Anggoro D.B Sachro DTM&H, Sp.A-K, Dekan FK UNDIP yang telah memberikan kepada kami kesempatan untuk mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Dr. H.Gatot Suharto M.Kes, MMR, Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami selama mengikuti Program PPDS I di Bagian patologi Klinik.
3. Dr. Latiyani Djamil Sp.PK(K) selaku Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi beserta staf, yang telah memberikan fasilitas dan membantu kami selama pendidikan PPDS I di Bagian Patologi Klinik.
4. Almarhum Dr. Bambang Sutrisno JS Sp.PK(K), Dr. AP Pradana Sp.PK(K), Dr. Sabardiman SpPK(K), Dr. Affandi Ichsan Sp.PK(K) sebagai guru atas bimbingan dan motivasinya.

5. Segenap Tim Penguji PPDS I Patologi Klinik yang telah meluangkan waktu dan memberikan kesempatan untuk mempertahankan karya akhir ini.
6. Semua Staf Pengajar Patologi Klinik FK UNDIP yang telah membimbing dan membantu kami hingga selesainya pendidikan kami.
7. Dr. Hertanto WS MS, yang telah membantu dan membimbing statistik dan metodologi penelitian.
8. Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua, suami dan anakku tercinta yang dengan penuh kesabaran, pengertian dan pengorbanan telah memberikan dorongan dan semangat selama penulis dalam pendidikan PPDS I di Bagian Patologi Klinik FK UNDIP Semarang.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama pendidikan di PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP sampai terselesaikannya tugas akhir pembuatan karya ilmiah ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua budi baik yang telah diberikan dan senantiasa membimbing serta memberkati kita sekalian .

Semarang, April 2001

DAFTAR ISI :

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Abstract	iii
Abstrak	iv
Riwayat Hidup	v
Kata pengantar	vi
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Grafik.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Hiperlipidemia	5
2.2. Kolesterol Darah.....	6
2.3. Triglisericid Darah	8
2.4. Patokan kadar Lipid Darah	9
2.5. Aterogenik Lipoprotein Mediator Cedera Ginjal.....	11

2.6. Aterosklerosis	17
2.7. Glomerulosklerosis.....	18
2.8. Lipid Makanan & Metabolisme Lipid Tubuh.....	19
2.9. Sedimen Urin	22
2.9.1. Definisi.....	22
2.9.2. Unsur-unsur normal.....	23
2.10. Cara memeriksa Oval Fat Bodies.....	24
2.11. Kerangka Teori	25
2.12. Kerangka Konsep	25
2.13. Hipotesis	25
2.14. Definisi Operasional.....	26
2.14.1. Variabel Bebas	26
2.14.2. Variabel Tergantung	26
 BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	27
3.1.1. Lingkup Bidang Ilmu.....	27
3.1.2. Lingkup Tempat	27
3.1.3. Lingkup Waktu.....	27
3.2. Jenis Penelitian.....	27
3.3. Populasi Penelitia	27
3.4. Sampel penelitian.....	28
3.5. Bahan dan Materi	28
3.5.1. Pemeriksaan Oval Fat Bodies Mikroskopis	28

3.5.2. Pemeriksaan Lemak Darah	31
3.6. Strategi Penelitian	33
3.7. Pengumpulan Data	33
3.8. Pengolahan data dan Analisa Statistik.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	35
BAB V PEMBAHASAN	39
BAB VI KESIMPULAN & SARAN	
6.1. KESIMPULAN	41
6.2. SARAN	42
RINGKASAN.....	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL :

	Halaman
Tabel 1. : Kesetaraan antara kadar kolesterol total dan kolesterol LDL	9
Tabel 2. : Pedoman klinik menghubungkan profil lipid dengan resiko terjadinya penyakit koroner.....	10
Tabel 3. : Hasil pemeriksaan kadar lipid darah dan oval fat bodies.....	35
Tabel 4. : Diskripsi kelompok umur, trigliserid, kolesterol.....	37
Tabel 5. : Tabel rentang usia subyek	38
Tabel 6. : Data hasil pemeriksaan hiperkolesterol	38
Tabel 7. : Data hasil pemeriksaan hipertrigliserid.....	38
Tabel 8. : Data hasil pemeriksaan hiperkolesterol & hipertrigliserid...	38

DAFTAR GRAFIK :

	Halaman
Grafik 1 : Umur	59
Grafik 2 : Jenis kelamin	59
Grafik 3 : "Oval fat bodies"	60

DAFTAR LAMPIRAN :

	Halaman
Lampiran 1. : Kuesioner penelitian	45
Lampiran 2. : Formulir persetujuan.....	46
Lampiran 3. : Foto "oval fat bodies"	52
Lampiran 4. : Grafik	53
Lampiran 5. : Uji statistik kai kuadrat	55

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Pemeriksaan profil lipid di Indonesia masih belum merata dilakukan semua lapisan masyarakat karena biaya pemeriksaan yang relatif mahal, sedangkan dislipidemia sebagai salah satu penyebab aterosklerosis masih merupakan masalah umum yang perlu diperhatikan.

Profil lipid sederhana sebagai uji saring yang umum dikerjakan adalah kolesterol, trigliserid, kolesterol – HDL dan kolesterol – LDL, namun biaya untuk pemeriksaan ini juga masih cukup mahal, sementara pola makan masyarakat cenderung mengkonsumsi tinggi lemak. Lipiduria merupakan pemeriksaan lipid dalam urin yang sejauh ini tidak banyak dibicarakan.

Penelitian biokimia dan histologi pada glomerulosklerosis akhir-akhir ini menunjukkan persamaan dengan penelitian lesi vaskuler sistemik dari aterosklerosis (1,2,3). Persamaan antara kedua keadaan ini di simpulkan dari hasil observasi antara lain dijumpai influks monosit kedalam arteri pada aterosklerosis dan kedalam glomerulus pada glomerulosklerosis.(4) Pembentukan “foam cell” dan akumulasi selular dari kolesterol dan kolesterol ester terjadi pada kedua lesi. “Foam cells “ adalah monosit/makrofag yang berisi butir-butir lemak merupakan titik awal terjadinya aterosklerosis.

“Oval fat bodies” dalam sedimen urin merupakan salah satu petanda lipiduri. “Oval fat bodies” ini dapat merupakan sel epitel tubulus yang

mengalami degenerasi lemak, dapat pula merupakan monosit/makrofag yang berisi butir-butir lemak/"foam cells".

Vajinath dkk (1993) menyebutkan bahwa lemak urin sebagai gambaran abnormalitas lipiduria tidak hanya berasal dari jaringan sistim ginjal-kemih-kelamin saja tetapi juga dapat berasal dari aterosklerosis diluar sistim ginjal-kemih – kelamin. (5).

Adanya "oval fat bodies" di urin diharapkan dapat menggambarkan keadaan lemak darah yang penting pada uji laboratorium dengan cara sederhana, non invasif dan tidak membutuhkan biaya yang tinggi .

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang yang ada maka masalah yang akan di kaji pada penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

Apakah ada hubungan antara hiperlipidemia / hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam sedimen urin ?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum :

Mengetahui hubungan antara hiperlipidemia / hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin.

1.3.2. Tujuan Khusus:

- 1.3.2.1. Mendiskripsikan penemuan "oval fat bodies" dalam urin penderita hiperkolesterolemi.
- 1.3.2.2. Mendiskripsikan penemuan "oval fat bodies" dalam urin penderita hipertrigliseridemi.
- 1.3.2.3. Menganalisis korelasi antara "oval fat bodies" urin dengan hiperkolesterolemi.
- 1.3.2.4. Menganalisis korelasi antara "oval fat bodies" urin dengan hipertrigliseridemi.
- 1.3.2.5. Menganalisis korelasi antara "oval fat bodies" urin dengan hiperlipidemi.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Dengan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

- 1.4.1. Bagi kepentingan laboratorium untuk menentukan parameter laboratorium sederhana sebagai uji saring terhadap adanya peningkatan profil lipid dalam darah
- 1.4.2. Bagi peneliti lain, sebagai informasi data awal bagi yang berminat dibidang penelitian lebih lanjut tentang hubungan "oval fat bodies" urin dengan faktor resiko aterosklerosis / glomerulosklerosis.
- 1.4.3. Bagi ilmu pengetahuan, guna menyusun saran-saran terhadap upaya uji lemak urin dalam pencegahan dan penanggulangan timbulnya

aterosklerosis / glomerulosklerosis, agar pola hidup dan pengobatan ideal dapat ditata kembali.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperlipidemi.

Hiperlipidemi adalah keadaan peningkatan kadar lipid dalam darah, keadaan ini termasuk dalam dislipidemi.(9)

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh kelainan (peningkatan maupun penurunan) fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kenaikan kadar trigliserid serta penurunan kadar kolesterol HDL. Dalam proses terjadinya aterosklerosis ketiga-tiganya mempunyai peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu dengan yang lain, sehingga tidak mungkin dibicarakan sendiri-sendiri. Ketiga-tiganya sekaligus dikenal sebagai **triad lipid**.(9)

Hiperkolesterolemia primer yang diderita seseorang dapat merupakan suatu "*familial hypercholesterolemia*" (FH) atau "*non familial hypercholesterolemia*" (NH). FH dibedakan lagi sebagai heterozygous FH (kolesterol 240 - 350 mg%) dan homozygous FH (kolesterol jauh lebih tinggi, melebihi 4 kali normal 350 – 600 mg%). NH dengan kolesterol 200-240 mg% dibedakan oleh klasifikasi Frederickson sebagai NH tipe IIa (trigliserid normal) dan NH tipe IIb (trigliserid > 200 mg%). Pasien FH umumnya termasuk suatu kelainan endogen dan diterapi dengan obat-obat anti kolesterol. Pasien NH umumnya merupakan suatu kelainan eksogen dan dapat diterapi dengan tatanan diet yang baik dan latihan yang teratur.(9,10)

Hiperkolesterolemia sekunder, suatu kelainan profil lipid yang disebabkan oleh penyakit-penyakit tertentu seperti DM, obesitas, penyakit hati obstruktif, sindrom nefrotik, hipotiroid, stres, kurang olahraga, perokok berat dan sebagainya, diperkirakan meliputi 40% dan ditanggulangi bersama-sama dengan penanggulangan penyakit-penyakit yang mendasarinya tersebut.(9)

Di Amerika (consensus conference on cholesterol) menetapkan hiperkolesterolemia, apabila melebihi 240 mg%. Ancaman PJK 2 kali lebih besar terhadap orang-orang yang mempunyai kadar kolesterol 200-240 mg% dibanding dengan kadar dibawah 200 mg%. Bahkan ancaman meningkat menjadi 4 kali lebih besar apabila kadar kolesterol mencapai 300 mg%.

2.2. Kolesterol darah.

Kolesterol meningkat karena 3 hal. Pertama, apabila diet terlalu banyak mengandung kolesterol dan lemak, sehingga tubuh tidak mampu mengendalikannya. Kedua, ekskresi kolesterol ke kolon melalui asam empedu terlalu sedikit. Dan ketiga, apabila produksi kolesterol hepar yang dikenal sebagai kolesterol endogen dan berhubungan erat dengan faktor genetik terlalu banyak.(9)

Kolesterol harus dikontrol secara rutin, terutama apabila seseorang mulai menginjak remaja, karena proses aterosklerosis sesungguhnya sudah dimulai terjadi secara diam-diam sejak usia muda. Apabila kolesterol normal, pemeriksaan selanjutnya cukup dilakukan setahun sekali. Tapi apabila kolesterol cukup tinggi, pemeriksaan harus dilakukan setiap 3 bulan sekali

untuk mengevaluasi semua upaya pengendalian yang dilakukan selama ini. Bila perlu pemeriksaan diulang setiap bulan, apabila kadar kolesterol sangat tinggi.

Elemen-elemen lemak yang perlu diperiksa secara rutin ialah kolesterol total, trigliserid, HDL, LDL dan rasio kolesterol total/HDL.(9)

Pemeriksaan laboratorium untuk elemen-elemen itu sebaiknya dilakukan setelah berpuasa minimal 1 jam, supaya hasilnya lebih akurat dan tidak dipengaruhi oleh makanan yang baru dimakan. Kadar trigliserid dalam darah akan segera meningkat sehabis makan, sedangkan kolesterol total tidak begitu berubah.(8)

Kolesterol total penting diperhatikan dahulu, sebelum melihat unsur-unsur resiko lainnya. Apabila kolesterol total tinggi aterosklerosis tetap akan terjadi, sehingga pengendalian harus dilakukan sepanjang waktu. Pada penelitian di Amerika dan Belanda ditemukan pula, walaupun kolesterol normal terdapat pula progresi aterosklerosis. Pada penelitian-penelitian ini ditemukan ratio kolesterol / HDL yang tinggi.(6,8)

Upaya pengendalian adalah menurunkan kadar kolesterol total, baik dengan diet ketat, maupun dengan memperbesar ekskresi kolesterol melalui asam empedu dan menekan produksi kolesterol di hepar. karena HDL tidak dapat ditingkatkan.(7)

2.3. Triglicerida darah :

Pada manusia lemak netral tersusun dari asam lemak yang membentuk ester dengan gliscrol, sejenis alkohol. Bagian terbesar dari lemak netral mengandung 3 asam lemak dan diberi nama trigliserida. Simpanan trigliserida merupakan cadangan lipid yang segera dapat digunakan untuk penyediaan kebutuhan energi. Lipid tidak larut dalam air karena itu memerlukan sarana transportasi untuk beredar dalam darah. Trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid dalam serum sebagai makromolekul membentuk kompleks dengan protein tertentu (apoprotein) sehingga menyusun lipoprotein.(8)

Lipoprotein itulah bentuk transportasi yang dipakai untuk mengenali dan mengukur, memberikan informasi tentang perbandingan kadar lipid. Lemak yang diserap makanan diantar ke hati dalam bentuk kilomikron. Beberapa jam setelah makan kilomikron seharusnya tidak ada lagi dalam peredaran darah dan menemukannya dalam serum puasa adalah abnormal. Kalau terus menerus menyantap makanan berkalori tinggi khususnya yang mengandung banyak lemak maka serum terus menerus juga berisi trigliserida, terutama jenis VLDL (very low density lipoprotein). (8)

Makanan dengan banyak karbohidrat segera menyebabkan peningkatan trigliserida dan VLDL. Kolesterol dalam makanan meningkatkan kolesterol LDL (low density lipoprotein). Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa penurunan sensitivitas jaringan tubuh terhadap insulin menyebabkan hipertrigliseridemi dan penurunan abnormalitas kolesterol HDL. Hipertrigliseridemia dan kolesterol HDL rendah menyebabkan keterlibatan yang

erat pada kelainan metabolik meliputi perlemakan hati, kegemukan, glukosa intoleran, hiperurisemi, hipertensi dan penyakit aterosklerosis vaskuler. Pemakaian asam lemak tak jenuh menurunkan kolesterol total.

Alkohol meninggikan trigliserida khususnya VLDL. Estrogen eksogen mempertinggi kadar VLDL dan merendahkan kolesterol HDL.(6)

2.4. Patokan kadar lipid darah:

Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, perlu dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya komplikasi vaskuler. Secara klinis digunakan kadar kolesterol total sebagai tolok ukur, walaupun berdasarkan patofisiologi, yang paling berperan sebagai faktor resiko adalah kolesterol-LDL. Kadar kolesterol total dapat juga menggambarkan kadar kolesterol LDL.(9)

Tabel 1. Kesetaraan antara kadar kolesterol total dan Kolesterol-LDL

Kolesterol TOTAL	Kolesterol – LDL
240 mg/dl	160 mg/dl
200 mg/dl	130 mg/dl
155 mg/dl	100 mg/dl

Sumber: Konsensus pengelolaan dislipidemia pada diabetes melitus di Indonesia, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 1995.

Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-negara Barat, yang dikaitkan dengan besarnya resiko untuk terjadinya PJK, dikenal patokan kadar kolesterol total sebagai berikut :

- a. Kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman (desirable) adalah < 200 mg/dl.
- b. Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (borderline high) adalah 200 - 239 mg/dl.
- c. Kadar yang tinggi dan berbahaya (high) adalah > 240 mg/dl

Nilai ideal kolesterol seseorang sebaiknya memang selalu berada di bawah 200 mg%.⁽⁹⁾

Tabel 2 Pedoman klinik untuk menghubungkan profil lipid dengan resiko terjadinya penyakit koroner.

	Diinginkan (desirable) mg/dl	Diwaspadai (borderline high) mg/dl	Berbahaya (high) mg/dl
Kolesterol Total	< 200	200 – 239	>/240
Kolesterol-LDL :			
Tanpa PJK	< 130	130 – 159	>/160
Dengan PJK	< 100	-	
Kolesterol-HDL	> 45	35 – 45	< 35
Trigliserid :			
Tanpa PJK	< 200	200 – 399	>/400
Dengan PJK	< 150	-	-

SUMBER : Konsensus pengelolaan dislipidemia pada diabetes melitus di Indonesia. 1995

2.5. Aterogenik lipoprotein mediator cedera ginjal.

Akhir-akhir ini, penyebab aterosklerosa diketahui tidak hanya penyebab tradisional aterogenik seperti LDL dan VLDL saja, tetapi juga disebabkan partikel modified lipoprotein yang secara struktural dan fungsional lebih potensial sebagai penyebab aterogenik. Penyebab ini termasuk penarikan (pengumpulan) dan penahanan dari monosit / makrofag (12) serta fasilitasi dari akumulasi kholesterol ester dan formasi dari "foam sel" pada dinding arteri (11,12,13,15.). Umum diketahui bahwa penderita dengan penyakit ginjal dan gambaran profil lemak tradisional yang normal menunjukkan perubahan yang signifikan pada komposisi apolipoproteinnnya. Mekanisme formasi in vivo dari pengoksidasian atau stukturisasi LDL belum diketahui lengkap dan kemungkinan sel-sel yang berbeda (seperti endotelial sel, sel otot polos, makrofag dan sel mesangeal) dapat secara langsung merubah LDL, faktor perkembangan dari "platelets" dan sel lain sehingga dapat menyebabkan perubahan dari oksigen radikal bebas (24,25,27). Komponen ini dapat mengoksidasi LDL dan membentuk struktur LDL yang lain sebagai hasil dari interaksi dengan produk oksidasi atau pembentukan malondialdehyde selama metabolisme asam arachidonic pada platelets.

Lipoprotein lain yang mungkin mempunyai potensi aterogenik adalah Lipoprotein (a) / Lp(a). Lipoprotein ini mempunyai struktur unik yang mirip plasminogen(30), dan penelitian menunjukkan bahwa peningkatan Lp(a) berhubungan dengan resiko untuk terjadinya arterosklerosis, trombogenesis dan disfungsi ginjal. Lebih lanjut diketahui bahwa struktur partikel lipopro

tein atau aterogenic lipoprotein dapat / mempunyai peran pada aterogenesis dengan mekanisme tambahan pada kemampuan makrofag mengakumulasi lemak dan kehadiran lemak modifikasi ini yang menyebabkan patogenesis aterosklerosis dan glomerulosklerosis.(14)

Dari hasil penelitian saat ini disebutkan bahwa apolipoprotein yang spesifik dapat menjadi resiko yang kuat pula untuk menyebabkan cedera akibat lemak pada penderita dengan penyakit ginjal.(31). Misalnya pada penderita dengan cedera ginjal awal dan moderat lanjut dapat mempunyai tingkat serum lipoprotein yang normal, tetapi dapat menunjukkan peningkatan yang bermakna dari partikel VLDL kaya apolipoprotein C III.

Abnormalitas pada struktur dan fungsi VLDL dan sisa pemecahan kilomikron (termasuk kolesterol kaya VLDL) yang ditemukan pada model binatang dari kedua aterosklerosis dan glomerulosklerosis (misalnya pemberian kolesterol pada binatang dan tikus Zucker gmuk) dapat menerangkan patogenesis dari aterosklerosis dan glomerulosklerosis. Penyebab aterosklerosis dari VLDL ditentukan pada kemampuannya untuk menurunkan regulasi reseptor apolipoprotein B<E serta meningkatkan perlekatan endothelial dari monosit dengan meningkatkan faktor kemotaktik, dan merangsang formasi dari "foam sel".

Hewan yang diberi pakan dengan kolesterol diit yang tinggi dan hewan dengan hiperlipidemia spontan termasuk (pada tikus yang gendut genetik) dapat menggambarkan penyebab hubungan antara lemak, lipoprotein dan "glomerular injury" (cedera glomerulus).

Tikus gemuk "Zucker" ini adalah sebuah model dari non imun dan "non hemodinamikal medicated spontaneous" fokal glomerulosklerosis.

Binatang ini membentuk hiperlipidemia dini dalam waktu 2 (dua) minggu (32) serta albuminuria dan "mesangial expansion" dalam 16-18 minggu.

Sejak pembentukan cedera ginjal dicegah dengan terapi penurunan lipid, telah dihipotesiskan bahwa lipoprotein abnormalitas pada tikus ini telah menjadi prispitit timbulnya cedera glomerular. Penelitian yang diselenggarakan pada percobaan ini untuk mengevaluasi kemungkinan perubahan struktural pada lipoprotein yang dapat dihubungkan dengan pembentukan penyakit ginjal pada binatang ini. Data menunjukkan bahwa peningkatan bermakna pada serum VLDL-trigliserida dan VLDL kolesterol timbul dini pada usia 6 minggu pada tikus zucker gemuk.(11). Dengan meningkatnya usia, abnormalitas protein ini lebih ditekankan pada hubungan serum kolesterol dengan VLDL dari pada dengan LDL. Ini mirip partikel kolesterol kaya VLDL yang terlihat pada binatang yang diberi pakan kolesterol dengan pasien tipe III hiperlipoproteinemia.

Aterogenitas dari partikel VLDL ditentukan, sebagian oleh ukurannya dan komposisinya (misalnya kolesterol ester, apolipoprotein). Sebagai contoh, peningkatan isi kolesterol ester pada partikel VLDL dapat memberi fasilitas ikatannya pada reseptor dari makrofag yang dihasilkan pada formasi dari karakteristik "foam sel" seperti yang terlihat pada "aterosklerotic plaque" dan di glomeruli (34).

Penelitian tambahan menunjukkan partikel lipoprotein yang lebih kecil (misalnya Kolesterol kaya VLDL) akan melalui / diinfiltrasi kedalam dinding arteri lebih cepat dari partikel yang lebih besar (misalnya Trigliserida – kaya- VLDL) untuk mengangkut lebih banyak kolesterol kedalam dinding arteri(34) dan mungkin kedalam mesangium. Lebih lanjut, kolesterol –kaya partikel ini dapat berinteraksi dengan kedua sel mesangeal dan komponen dari membrana basalis / “basement membrane” yang menyebabkan perubahan pada fungsi glomerular.

Penelitian pada manusia telah melengkapi penggunaan percobaan pemberian pakan binatang dengan diet tinggi kolesterol dan tikus “Zucker” gemuk untuk menerangkan kejadian lebih lanjut tentang hubungan kausal antara hiperlipidemia sistemik dan penyakit ginjal progresif (“ progressive renal disease”). Hiperlipidemia pada manusia normalnya tidak dapat menyebabkan timbulnya penyakit ginjal tanpa suatu cedera yang mendasari. Pada penderita dengan penyakit ginjal dan gambaran lemak normal, timbunan lemak dan apolipoprotein di glomerular, terutama apolipo-protein B dan Apolipoprotein E, telah diasosiasikan dengan beratnya penyakit ginjal dengan dibentuknya banyak lemak dan apolipo-protein oleh glomerulus (28,29). Partikel ini dapat terlibat pada sel glomerular (misalnya mesangeal, epithelial dan endothelial sel) dan dapat menyebabkan akumulasi lebih lanjut dari kolesterol dan lipid lain pada kerusakan glomerulus (33). Dalam glomerulus, mesangium dipisahkan dari lumen kapiler oleh jendela endotelium tanpa mengganggu membrana basalis dan memberi sebuah kemudahan lingkungan

interaktif antara lipoprotein dan mesangium. LDL, VLDL atau modified lipoprotein pada interacting dengan "renal vascular endothelium", memungkinkan kemotaktik (24) atau "generate chemotactic peptides" seperti "macrophag colony-stimulating factor" (24), menyebabkan pemindahan dari "circulating monosit" kedalam mesangium pada pasien dengan penyakit ginjal. Sebagai tambahan, lipoprotein ini, mungkin dengan mengganggu keseimbangan antara "endothelium-derived relaxing factor" (24) dengan endotelin (25), atau mungkin dengan merangsang sintesis makrofag, sel mesangial atau endotelium, dapat mempengaruhi hemodinamik lokal (33) dan permeabilitas vaskuler (34) mengikuti infiltrasi dari lipoprotein kedalam mesangium. Dalam "mesangium microenvironment" , lipoprotein mengalami perubahan oksidatif berinteraksi dengan sel mesangial yang aktif (makrofag). Lipoprotein dalam mesangium juga mungkin dirubah dengan membentuk kompleks yaitu dengan membentuk matriks ekstraseluler termasuk proteoglikans (32). Lipoprotein modifikasi ini dapat diangkut oleh reseptor "scavenger" pada makrofag dan kemungkinan sel mesangial. Jadi merubah sel ini menjadi "foam sel". Lipoprotein modifikasi yang sama dapat menyebabkan penahanan dari glomerulo "foam sel". Lebih lanjut interaksi dari lipoprotein modifikasi dengan proteoglikan dari mesangial "basement membrane" dapat menyebabkan perubahan pada permeabilitas glomeruler dengan hasil protein uria dan "progressive renal injury".

Tranformasi dari monosit dan sel mesangial kedalam "lipid – laden" sel di bawah pengaruh dari perubahan lipoprotein dapat menghasilkan pelepasan

yang cepat dari oksigen radikal bebas atau, asam arasonik metabolik dan berbagai "proinflammatory growth factor". Rangsangan berbahaya ini menyebabkan perubahan sekretori fenotip dari daerah populasi sel glomeruler dan dapat menimbulkan percepatan pada "growth factor" yang ikut menyebabkan proliferasi mesangial dan produksi berlebihan dari matriks mesangial ekstra seluler, abnormalitas histologik yang klasik yang dihubungkan dengan "glomeruler injury" yang progresip. Jadi infiltrasi lipoprotein pada penyakit mesangium dapat mempengaruhi atau merangsang kejadian "patological independent" yang selanjutnya dapat mempercepat cedera glomeruler dan sklerosa melalui berbagai "pro inflammatory" dan "inflammatory pathway".

Peran lipid dan lipoprotein pada pembentukan penyakit ginjal yang progresif belum dapat menentukan abnormalitas lipid disebabkan gejala penyakit ginjal yang timbul secara primer atau sekunder. Abnormalitas pada lipoprotein, salah satu primair atau sekunder dari penyakit ginjal, dapat menyebabkan reaksi berantai pada tingkat glomerular dan menyebabkan salah satu pembentukan dari cedera ginjal baru atau kelanjutan dari timbulnya penyakit glomerular.

2.6. Aterosklerosis.

2.6.1. Aterosklerosis

Aterosklerosis, sesungguhnya merupakan suatu proses yang alami terjadi pada usia tua. Apabila terjadi pada usia yang lebih muda (50 tahun kebawah), seseorang sedang berada pada puncak produktivitas hidupnya yang intens karena dipikirkan penyebabnya/faktor-faktor resiko terjadinya. Ada faktor-faktor resiko yang dapat mempercepat penyimpangan proses pengapuran. Faktor resiko tersebut adalah **kolesterol**, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, kurang latihan olahraga, dll.(15)

2.6.2. Aterosklerosis pada hiperlipidemi

Proses pengapuran dinding pembuluh darah koroner karena kolesterol telah dilaporkan Casteilli dalam Framingham Heart Study. Pada mulanya memang terjadi luka pada permukaan dinding pembuluh darah koroner, yang mungkin disebabkan oleh infeksi, iritasi, iskemia, trauma, gesekan tekanan darah pada hipertensi dan sebagainya. Luka itu akan menahan elemen-elemen kolesterol tertentu yang mengambang dalam darah dan membentuk jaringan fibrus dan deposit kalsium, sehingga timbul benjolan yang tidak rata pada permukaan sebelah dalam dinding pembuluh darah koroner yang disebut sebagai ateroma. Kolesterol melekat lapis demi lapis, lambat laun ateroma akan makin menebal dan mempersempit lumen pembuluh darah. Penyempitan ini menyebabkan oksigen tidak cukup untuk metabolisme sel otot jantung secara erobik, sehingga terjadi metabolisme anerobik yang menimbulkan

asam laktat. Penimbunan asam laktat menyebabkan cedera saraf dan menimbulkan rasa nyeri yang hebat dibalik tulang dada, yang dikenal sebagai serangan jantung.(27)

Aterosklerosis yang terutama tampak sebagai penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyebab angka morbiditas dan mortalitas di Amerika Serikat dan banyak negara industri lain, telah luas dilaporkan (Sharper 1989; Masie, 1995), bahkan Frants (1995) menyebutkan hampir 50 % dari seluruh kematian di Belanda dianggap dari PJK dan Penyakit Pembuluh Darah Perifer (PPDP), yang terutama disebabkan aterosklerosis(6). Aterosklerosis juga pen ting di Indonesia, karena saat ini PJK merupakan penyebab kematian ter tinggi seperti halnya di negara industri (Balitbang Depkes, 1994). Penyakit degeneratif lain beserta komplikasinya seperti Diabetes Melitus (DM), hipertensi dan stroke, juga erat hubungannya dengan aterosklerosis dan mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi (Balitbang Depkes, 1994).

Akhir-akhir ini (1994) dilaporkan juga bahwa hipertrigliserid ini erat hubungannya dengan aterosklerosis.(7).

2.7. Glomerulosklerosis

Penelitian profil lipid pada masyarakat di Indonesia masih jarang dilakukan karena kurangnya sarana dan dana serta penelitian kekerapan profil lipid terutama terhadap gambaran lipid darah (dislipidemia). (9).

Pada pemberian makanan tinggi kolesterol, sebuah intervensi untuk menimbulkan aterosklerosis juga menyebabkan keadaan cedera glomeruli dan glomerulosklerosis (7)

Data pada percobaan binatang menyebutkan bahwa akumulasi intraseluler glomerular dari lipid dan lipoprotein terutama kolesterol dan trigliserid kaya very – low- density- lipoprotein (VLDL) berhubungan dengan perkembangan cedera glomerular.(10)

Banyak peneliti lain seperti Champ, Grundy, Marsh, Scott, Holdsworth, Papadopoulos dan Nestel menyokong pendapat ini, namun Schmitz, Lee dan Gjone menyebutkan bahwa tidak selalu peninggian lipoprotein dihubungkan dengan timbulnya proteinuria dan cedera ginjal (7)

Hubungan abnormalitas lipid dan patogenesis dari cedera ginjal pertama kali dikemukakan oleh Virchow (1860) (1), 50 tahun kemudian diperkuat oleh Munk(2).

2.7. Lipid Makanan dan metabolisme lipid tubuh.

Salah satu unsur yang ada dalam makanan kita adalah lemak / "lipid". Lipid yang tidak larut dalam plasma darah, bila berikatan dengan protein tertentu akan menjadi emulsi yang dapat melayang dalam darah. Lipid dibutuhkan dalam proses produksi berbagai hormon dan pemeliharaan jaringan saraf dalam tubuh, tetapi bila jumlah kadarnya berlebihan khususnya

kolesterol, ternyata memberikan efek samping merusak pembuluh darah koroner dan pembuluh darah lainnya.(8)

Elemen-elemen lipid dalam plasma terdiri dari kolesterol, trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas. Tiga unsur lipid yang pertama berikatan dengan protein tertentu membentuk lipoprotein dan asam lemak bebas berikatan dengan albumin. Ikatan tersebut menyebabkan lemak dapat larut dalam darah, dan diserap dari lumen usus, lalu dikirim ke seluruh jaringan tubuh. Selama proses pencernaan dalam usus, lemak dibuat dan diserap ke dalam darah dalam bentuk kilomikron. Trigliserid disimpan dalam jaringan lemak di seluruh tubuh, dan *sisa pemecahan* kilomikron ini ("Chilomicron Remnant"), beredar menuju hati. Didalam hati sisa kilomikron dipilah-pilah menjadi kolesterol. Di hati, trigliserid dan kolesterol disintesa juga dari karbohidrat. Sebagian kolesterol ini akan dibuang ke dalam empedu sebagai asam empedu; sebagian lagi, bersama-sama trigliserid, akan bergabung dengan apoprotein B dan membentuk VLDL (very low density lipoprotein). VLDL ini dipecah oleh enzim lipoprotein menjadi IDL (intermediate density lipoprotein), yang tidak bisa bertahan lebih dari 2-6 jam, karena akan langsung berubah menjadi LDL (Low Density Lipoprotein).

LDL yang melayang-layang dalam darah ditangkap oleh sel reseptor LDL. Sel reseptor ini memang berfungsi sebagai homeostasis-pengatur peredaran kolesterol dalam darah - dan banyak terdapat dalam hati, kelenjar gonad dan kelenjar adrenal. Apabila sel reseptor ini terganggu, maka LDL akan meningkat dalam sirkulasi darah. Partikel-partikel kolesterol yang berlebihan

dalam LDL ini mudah menempel pada dinding pembuluh darah koroner dan pembuluh darah lainnya termasuk dalam hal ini **glomerulus**.(10)

Tetapi suatu persekutuan lain antara kolesterol dengan apoprotein A dan dikenal sebagai HDL (high density lipoprotein), justru mempunyai fungsi yang berlawanan dengan LDL. Ia selalu menyedot kolesterol dari berbagai jaringan tubuh dan kemudian dibawa ke hati dan selanjutnya masuk ke dalam empedu.(16)

Adanya berbagai jenis lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan densitas dan ukuran yang dimilikinya. Densitas dan ukuran ini ternyata ditentukan oleh banyaknya kandungan trigliserid yang memang mempunyai densitas paling rendah tapi berukuran paling besar. *Kilomikron*, sejenis lipoprotein yang berukuran paling besar dan densitas paling kecil, mengandung 90% trigliserid, disusul kemudian oleh VLDL dan LDL; sedangkan HDL mempunyai ukuran paling kecil dan densitas paling besar, karena jenis lipoprotein ini ternyata mengandung paling sedikit trigliserid. Jumlah seluruh trigliserid dalam darah adalah 50-150 mg%.(17)

Kandungan kolesterol dalam lipoprotein pun berbeda-beda. Sebagian besar kandungan kolesterol itu memang berada dalam LDL. Sisanya berada dalam ikatan HDL dan sedikit sekali dalam VLDL dan kilomikron. Kadar LDL rata-rata adalah 150-190 mg% dan HDL 35-55 mg%. Jumlah seluruh kandungan kolesterol dalam darah disebut sebagai kolesterol total-berkisar antara 150-250 mg%.(17)

LDL dan HDL selalu berada dalam keseimbangan yang dinamis. Ada yang memertebal pengapuran dinding koroner, ada pula yang mencoba memulihkannya. LDL bersifat sangat aterogenik, sementara VLDL dan kilomikron tidak begitu aterogenik. HDL sendiri justru sebaliknya. Tetapi dalam hal-hal tertentu, tak jarang keseimbangan ini akan mengalami gangguan dalam jangka waktu lama : kadar LDL cenderung tinggi dan HDL rendah. Keadaan ini akan menyebabkan dinding koroner kian menebal. Jadi profil lipid harus segera dipulihkan dan dikendalikan secara optimal. Menurut Cooper (1993), makin bertambah usia, kadar kolesterol total meningkat sedang kolesterol HDL relatif tidak berubah. Ini berarti bahwa peningkatan kolesterol total ditentukan oleh meningkatnya kolesterol LDL. Makin tua seseorang, aktivitas receptor LDL mungkin makin berkurang. Mungkin juga karena orang cenderung makin gemuk, kurang berolah raga, dan diet tidak terkendali. Komposisi lemak makin bertambah. Berat badan mungkin tetap sama, tetapi jumlah lemak jelas berbeda. Kandungan lemak lebih banyak jumlahnya dan massa otot telah jauh berkurang. (16,17)

2.9. Sedimen Urin

2.9.1. Definisi :

Sebagai produk berasal dari darah serta bagian saluran kemih kelamin yang dapat diidentifikasi secara mikroskopis sebagai unsur-unsur yang terdapat dalam urin (14,18). Pemeriksaan sedimen urin termasuk salah

satu pemeriksaan dalam urinalisis rutin. Unsur-unsur dalam sedimen urin ada yang mempunyai arti klinik normal ada pula yang patologis.

2.9.2. Unsur-unsur normal terdiri dari :

1. Sel epitel:

Sel epitel tergantung jenisnya dan jumlahnya dapat dijumpai dalam keadaan normal atau patologis.

A. Sel epitel normal : berasal dari semua bagian ginjal- saluran kemih kelamin mulai dari tubulus proksimalis sampai ke uretra dan vagina.

Dibedakan tiga macam sel epitel yaitu gepeng, transisional dan tubulus.

- Sel epitel gepeng (squamous) : berasal dari uretra 1/3 distal dan vagina.
- Sel epitel transisional: berasal dari uretra 2/3 proksimal, kandung kemih, ureter, kaliks dan pelvis ginjal. Sel epitel berekor merupakan variasi dari sel epitel transisional yang berasal dari pelvis ginjal sampai “ trigonum” pada kandung kemih.
- Sel epitel tubulus: berasal dari tubulus proksimal, distal dan pengumpul.

Ketiga jenis sel epitel tersebut dapat di jumpai dalam jumlah sedikit karena proses deskuamasi normal. Abnormalitas terjadi bila jumlahnya meningkat yang dapat disebabkan karena proses inflamasi, trauma tubulus, degenerasi aktif pada tubulus dan bentukan fragmen-fragmen sel epitel tubulus yang mengalami iskemik dan atau nekrosis (14).

B. Sel epitel abnormal:

- **“Oval fat bodies“** (14,18): biasanya di definisikan sebagai sel epitel tubulus yang berisi butir lemak. Butir lemak tersebut dapat berasal dari filtrasi glomerulus yang masuk kedalam sel tubulus, dapat pula disebabkan karena sel epitel tubulus mengalami degenerasi lemak.

“Oval fat bodies“ dijumpai pada sindrom nefrotik, dapat juga di jumpai pada diabetes melitus, eklamsi, nefrotoksik, glomerulonefritis kronik, lipoid nefrosis, emboli lemak dari luka superfisial yang meluas sampai ke lapisan lemak di bawah kulit. (18)
- Selain sel epitel tubulus, “oval fat bodies” dapat merupakan makrofag atau leukosit polimorfonuklear yang mengalami degenerasi lemak atau berisi butir lemak yang ditemukan sebagai unsur mikroskopis dalam urin.
- Pengecatan Sudan III : untuk mendeteksi “ oval fat bodies” dimana butir lemak dari golongan trigliserid tampak berwarna jingga. Butir lemak dari golongan kolesterol terdeteksi dengan lemak mikroskop cahaya polarisasi membentuk “ maltese cross”.

2.10. Cara memeriksa “oval fat bodies”:

Dikenal beberapa cara yaitu :

1. Cara pemeriksaan mikroskopik sedimen urin rutin:

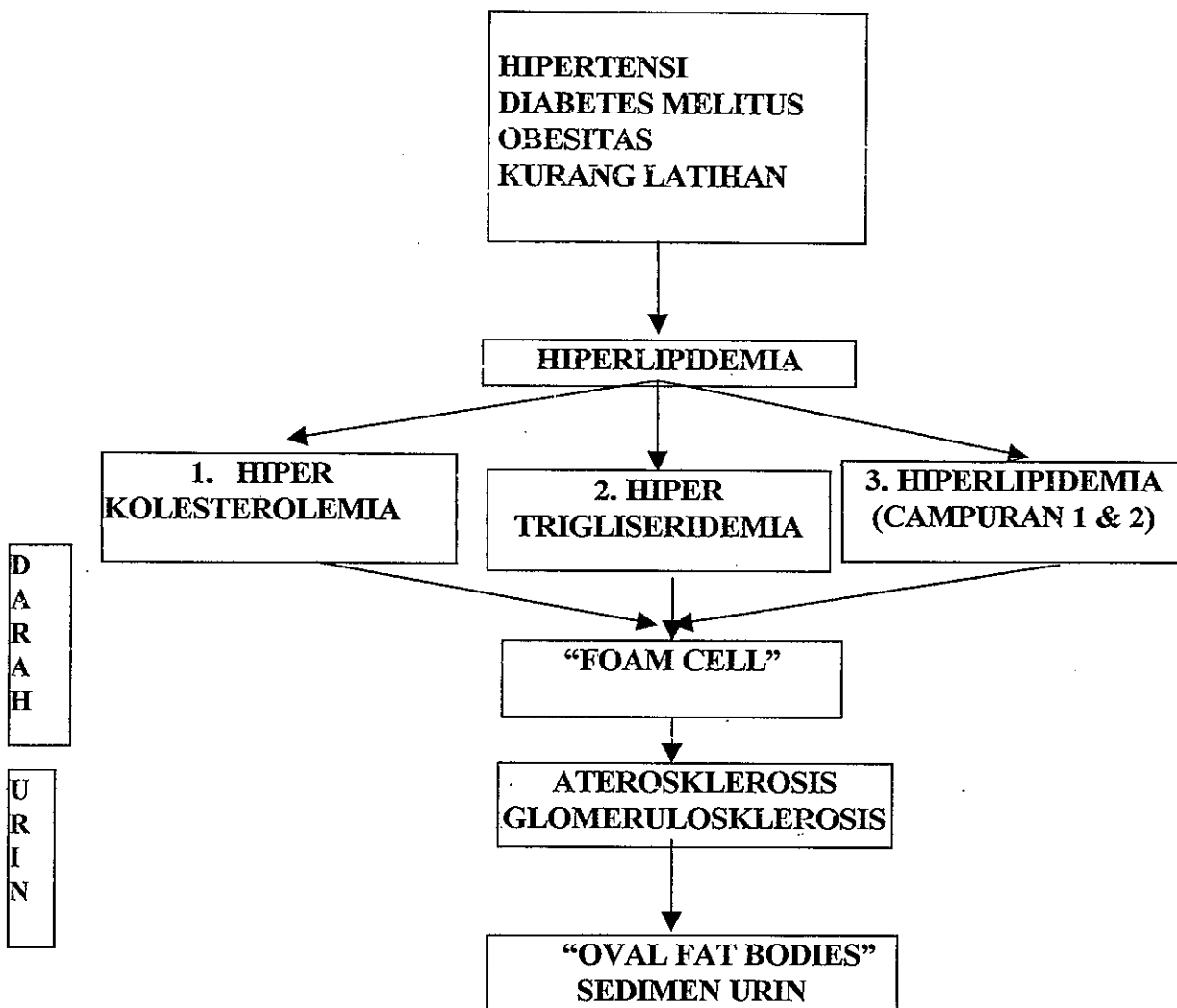
Sediaan basah dapat diperiksa secara natif atau dengan pengecatan. Cara pengecatan lebih baik dibandingkan dengan natif. Cat yang biasa dipakai

ialah Sternheimer-Malbin atau di pasaran dikenal modifikasi cat tersebut, yaitu Kova (I.C.I. Fountain Falley), Sedi (Clay – Adams). Dengan cara rutin dan pengecatan dapat diidentifikasi “Oval Fat Bodies” maupun unsur mikroskopik lainnya.

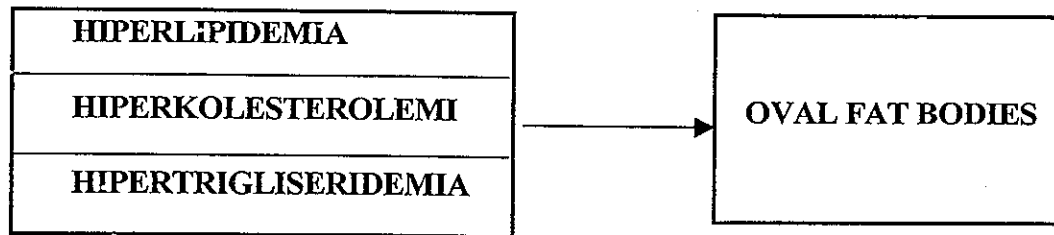
2. Cara Pengecatan Khusus dengan Sudan III :

Dimana butir lemak trigliserid dalam “Oval Fat Bodies” tampak berwarna jingga.

2.11. KERANGKA TEORI



2.12. KERANGKA KONSEP



2.13. HIPOTESIS:

Ada hubungan antara hiperlipidemia/ hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam sedimen urin.

2.14. DEFINISI OPERASIONAL

2.14.1. VARIABEL BEBAS :

Hiperlipidemia adalah keadaan peningkatan kadar trigliserid dan kolesterol di atas 200 mg/dl.

Hiperkolesterolemia adalah keadaan peningkatan kadar kolesterol diatas 200 mg/dl yang ditetapkan dengan metode CHOD-PAP.

Hipertrigliseridemia adalah keadaan peningkatan kadar trigliserid diatas 200 mg/dl yang ditetapkan dengan metode GPO enzimatik.

2.14.2. VARIABEL TERGANTUNG

"Oval fat bodies" adalah sel epitel tubulus atau monosit/makrofag yang mengalami degenerasi lemak atau berisi butir lemak dan ditemukan sebagai unsur mikroskopik dalam sedimen urin pengecatan Sternheimer-Malbin

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. RUANG LINGKUP:

3.1.1. KEILMUAN

Ruang lingkup penelitian ini mencakup bidang Ilmu Patologi Klinik, khususnya bidang kimia klinik dan urinalisis.

3.1.2. TEMPAT

Sampel diperoleh dari penderita yang memeriksakan diri Laboratorium Klinik Swasta di Semarang.

3.1.3. WAKTU

Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan (Desember 2000 – Februari 2001)

3.2. JENIS PENELITIAN.

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang

3.3. POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah penderita dengan dislipidemia / hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia yang datang di Laboratorium Klinik Swasta di Semarang.

3.4. SAMPEL

3.4.1. Pengambilan sampel tersebut di peroleh secara "PURPOSIVE SAMPLING"

dengan batasan sbb.:

Kriteria keikutsertaan

- a. Bersedia mengikuti penelitian dengan memberikan persetujuan secara lisan.(contoh dalam lampiran)
- b. Penderita hiperlipidemia / hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia dengan berbagai sebab.
- c. . Penderita hiperlipidemia / hiperkolesterolemia / hipertrigliseridemia yang kurang olahraga/latihan

Kriteria penolakan

- a. Penderita gagal ginjal
- b. Abnormalitas hasil laboratorium urin rutin dengan ditemukannya silinder.

3.4.2. Jumlah sampel :

Sebanyak yang dapat diperoleh dalam kurun waktu desember 2000 – Februari 2001. Dalam kurun waktu tersebut diperoleh 66 sampel dengan dislipidemia.

Keterbatasan penelitian : penemuan OFB secara semikuantitatif sukar dilakukan oleh karena penyebaran OFB di antara sel-sel epitel lain sukar dibuat merata.

3.5. BAHAN DAN MATERI.

3.5.1. Pemeriksaan oval fat bodies mikroskopik(18)

3.5.1.1. Alat / instrumentasi

Alat yang dipergunakan ialah :

- Penampung bahan pemeriksaan urin
- Botol bersih, kering, bermulut lebar dan berpenutup dengan volume minimal 20 cc yang diberi label nama.
- Tabung sentrifus Kova 12 cc
- Pipet Pasteur
- Gelas obyek
- Gelas penutup
- Sentrifus.
- Bengkok
- Mikroskop cahaya untuk pemeriksaan sedimen urin.

3.5.1.2. Bahan pemeriksaan

- Bahan urin diambil dari urin pagi I dan diambil secara pancaran tengah / "mid stream" yang dikemihkan sebanyak kurang lebih 20cc dari penderita yang dengan batasan puasa 10-12 jam, tidak melakukan aktivitas dan tidak minum obat-obatan selama minimal 3 hari.

3.5.1.3. Reagen yang dibutuhkan.

Cat STERNHEIMER-MALBIN yang terdiri dari:

- Larutan A terdiri dari :

Kristal violet	3	gram
Etil alkohol 95%	20,0	ml
Amonium oksalat	0,8	gram
"Triple distilated water"	80,0	ml

- Larutan B terdiri dari :

Safranin O	0,25 gram
Alkohol 95%	10 ml
"Triple distilated water"	100 ml

Dari kedua larutan tersebut dibuat larutan kerja sebagai berikut :

bagian larutan A dicampur dengan 97 bagian larutan B kemudian disaring.

Larutan kerja ini harus selalu dipakai dalam keadaan segar (tidak lebih dari satu bulan).

3.5.1.4.Cara kerja.

1. 20 cc urin dikocok rata kemudian dituang dalam tabung sentrifus Kova sebanyak 12 cc
2. Dipusingkan selama 5 menit (2000 RPM)
3. Dibuang supernatan tanpa menggoncang sedimen dengan pipet Kova dan disisakan 0,5 cc sedimen
4. Sedimen diberi cat Sternheimer Malbin sebanyak 3 tetes, dikocok sampai merata dan didiamkan selama 3 menit
5. Dikocok lagi kemudian diambil dengan pipet Kova 1 tetes, diteteskan pada gelas obyek, ditutup dengan gelas penutup
6. Diperiksa / baca di bawah mikroskop jumlah "oval fat bodies" / LPK (lapangan pandang kecil, menggunakan lensa obyektif 10x). Minimal dalam 10 lapangan pandang dan dimantapkan dengan menggunakan lensa obyektif 40 X.

3.5.2.PEMERIKSAAN LEMAK DARAH.(20)

3.5.2.1.BAHAN PEMERIKSAAN

Serum yang diperoleh dari darah vena yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 10 cc dan dipisahkan dengan cara pemusingan. Responden puasa 12 jam, tidak melakukan aktivitas dan tidak minum obat-obatan minimal 3 hari.

3.5.2.2.ALAT / INSTRUMENTASI

- Tabung vakum & Jarum "disposable "
- Kaps dan alkohol 76%
- Pembendung yang dapat digunakan dan mudah dilepas.
- Tabung pemeriksaan
- Sentrifus
- Label nama
- Spektrofotometer
- Pipet otomatis

3.5.2.3.REAGEN YANG DIBUTUHKAN

CHOLESTEROL

Unimate 5 CHOL No. Kat. 3663 (15 X 30 ML)

TRIGLISERIDA

Unimate 5 TG PAP No. Kat 3679 (15 X 30 ML)

3.5.2.4. Cara Kerja

Pemeriksaan Kolesterol (CHOD-PAP)

Panjang gelombang 500 nm (546 nm)

Kuvette 1 cm light path

Suhu inkubasi 37° C

Pengukuran Test (T) terhadap Reagen Blanko (RB)

	T	RB
Sampel	10 µl	-
Larutan Kerja	1000 µl	100 µl

Campur dan inkubasi selama 10 menit pada 37° C. Dalam waktu 45 menit baca A (T) terhadap RB.

Pemeriksaan Triglisierida (GPO enzimatik)

Panjang gelombang 500 nm (Hg 546 nm)

Kuvette 1 cm light path

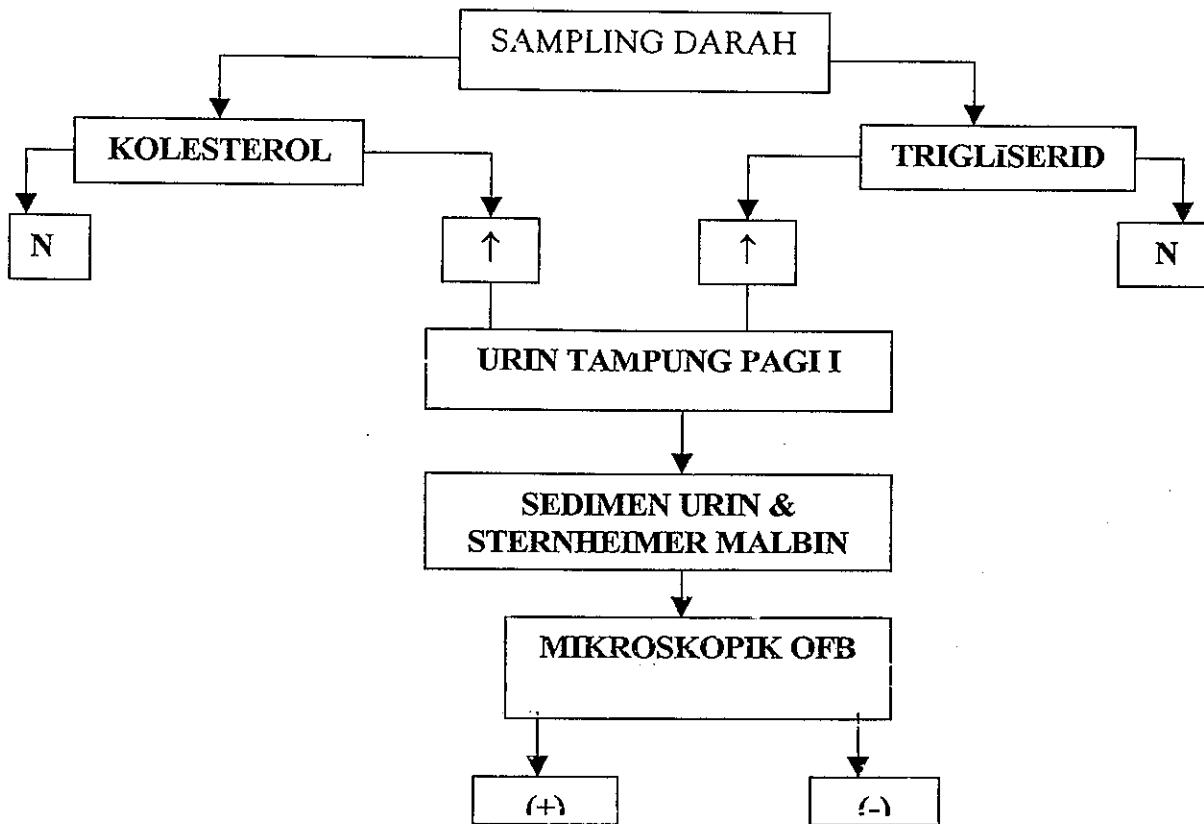
Suhu pengukuran 37° C

Pengukuran Test (T) terhadap reagent blanko (RB)

	T	RB
Sampel	10 µl	-
Larutan Kerja	1000 µl	1000 µl

Campur dan inkubasikan selama 5 menit pada 37° C. Dalam waktu 30 menit baca A (T) terhadap RB.

3.5. STRATEGI PENELITIAN :



↑ = tinggi N = normal

3.7. PENGUMPULAN DATA.

Data yang dikumpulkan adalah data primer. Diperoleh melalui wawancara secara langsung dan tertulis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium.

3.8. PENGOLAHAN DATA DAN ANALISA STATISTIK

Data yang terkumpul dicatat dalam suatu tabel yang telah disiapkan, setelah dilakukan editing dan koding, data direkam dalam cakram magnetis mikro komputer untuk diolah secara elektronis dengan menggunakan program

SPSS ("Statistical Package for the Sosial Sciences"). Uji Statistik yang dipakai adalah uji Kai – Kuadrat.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di laboratorium klinik swasta di Semarang selama jangka waktu 3 bulan, mulai bulan Desember 2000 sampai dengan Februari 2001.

Di dapatkan jumlah sampel sebanyak 66 orang berupa urin pagi I pancaran tengah / "mid stream" dengan sampel darah plasma dengan kriteria penelitian yang sudah ditentukan.

Tabel 3.: Hasil pemeriksaan kadar lipid darah dan "oval fat bodies"

No.	Umur (thn)	Sex	OFB	TG (mg/dl)	Koles. (mg/dl)
1.	70	L	+	211,7	210,7
2.	46	L	-	130	227,6
3.	50	L	+	281	218
4.	70	W	+	235	150
5.	51	L	+	255	269
6.	55	W	+	439	285
7.	65	L	+	273,5	218
8.	54	L	+	100,5	203
9.	57	W	+	153	237
10.	68	W	+	188	221
11.	73	L	-	120,5	210,8
12.	70	W	+	119,5	242
13.	60	W	+	146	243,6
14.	38	L	+	264	163
15.	83	W	+	104	227,6
16.	45	W	+	243	251,2
17.	56	W	+	76,5	208,3
18.	54	W	+	91,2	200,8
19.	60	W	+	148,8	242
20.	60	W	+	122,6	200,8
21.	51	W	+	232,7	194
22.	66	W	+	91,2	245,3

23.	40	L	-	197	232,7
24.	46	W	-	333,3	217,6
25.	54	W	+	123,7	201,6
26.	60	W	+	229,5	299,9
27.	50	L	+	146,7	203,3
28.	59	L	+	195	237,2
29.	50	L	+	148	300,7
30.	36	W	+	172,3	208,8
31.	47	W	+	94,3	226,3
32.	60	W	+	116,3	255,4
33.	73	W	+	139,4	229
34.	50	W	+	147	208
35.	45	W	-	171,9	219,2
36.	51	W	+	164	226
37.	44	L	+	1025	254
38.	59	L	+	372	171,4
39.	57	W	-	153	237,7
40.	46	L	-	136	227,6
41.	64	W	+	210	275,6
42.	43	W	+	204,4	200,8
43.	73	W	-	108	227
44.	45	L	-	199	232,7
45.	46	W	-	180	217
46.	50	W	+	177,6	289
47.	46	W	-	207	289
48.	52	W	+	134,1	242,8
49.	43	W	-	204	208
50.	49	W	+	139,4	229,3
51.	59	L	-	272	171
52.	47	W	+	122,1	202,4
53.	48	W	+	300,8	277,2
54.	53	W	+	214,8	280
55.	37	W	-	313	208
56.	56	W	+	173	245,3
57.	28	L	-	216	180
58.	37	W	+	313,4	206,6
59.	46	W	+	511,4	192,4
60.	40	W	+	271,4	162,1
61.	50	L	+	255	294
62.	66	L	+	252	264
63.	61	L	+	244	282,3
64.	63	W	-	197	232
65.	47	W	-	302	272
66.	52	W	-	214	180

Dari jumlah tersebut diatas didapatkan :

Tabel 4 : Hasil diskripsi kelompok umur, trigliserid dan kolesterol pada subyek penelitian.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.
Umur	66	28	83	53,39	10,58
Trigliserid	66	76,5	1025	210,85	131,74
Kolesterol	66	150	323	230,6	36,43

Tabel 5 : Rentang usia subyek

No.	Rentang usia (thn)	Jumlah	Prosentase(%)
1.	20-29	1	1,6
2.	30-39	4	6
3.	40-49	19	28,8
4.	50-59	23	34,8
5.	60-69	12	18,2
6.	70-79	6	9
7.	80-89	1	1,6

Rentang umur subyek penelitian antara 28-83 tahun. Umur termuda 28 tahun dan tertua 83 tahun, diperoleh hasil rerata umur \pm 53,39 tahun. Jenis kelamin subyek adalah 22 laki-laki dan 44 wanita.

Dari 66 sampel dengan rentang usia 28-83 tahun didapatkan 48 subyek dengan OFB (+) dengan distribusi 33 wanita dan 15 laki-laki. Sebanyak 15 sampel dengan hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia, 26 sampel dengan hiperkolesterolemia saja dan 7 sampel dengan hipertrigliseridemia saja.

Sebanyak 18 sampel OFB (-) dijumpai 5 subyek dengan hiperlipidemia, 10 subyek dengan hiperkolesterolemia, 3 subyek dengan hipertrigliseridemia.

Tabel 6 : Hasil pemeriksaan kolesterol dan trigliserid pada subyek penelitian dikaitkan dengan "OFB".

OFB	Hiperkolesterolemia & Hipertrigliseritemia	Jumlah	Prosentase(%)
(+)	(+)	15	75
(-)	(+)	5	25

Tabel 7 : Hasil pemeriksaan kolesterol pada subyek penelitian dikaitkan dengan "OFB"

OFB	Hiperkolesterolemia	Jumlah	Prosentase(%)
(+)	(+)	26	72,2
(-)	(+)	10	27,8

Tabel 8 : Hasil pemeriksaan Kolesterol dan trigliserid pada subyek penelitian dikaitkan dengan "OFB".

OFB	Hipertrigliseridemia	Jumlah	Prosentase(%)
(+)	(+)	7	70
(-)	(+)	3	30

Keterangan :

- 2 dari 18 sampel dengan hiperlipidemia OFB (-)(16,7%)
- 7 dari 18 sampel dengan hiperkolesterolemia OFB (-) (38,8%)
- 10 dari 18 sampel dengan hipertrigliseridemia OFB (-) (55,5%)
- 26 dari 36 hiperkolesterolemi adalah OFB (+) (72,2%)
- 7 dari 10 hipertrigliseridemi adalah OFB(+) (70%)
- 15 dari 29 hipertrigliseridemi dan hiperkolesterolemi adalah OFB(+) (75%)

BAB V

PEMBAHASAN

“Oval Fat Bodies” didefinisikan sebagai sel epitel tubulus yang berisi butir lemak. Butir lemak tersebut dapat berasal dari filtrasi glomerulus yang masuk ke dalam sel tubulus melalui reabsorpsi. Dapat pula disebabkan karena epitel tubulus yang mengalami degenerasi lemak. Selain itu “Oval Fat Bodies” dapat merupakan makrofag atau lekosit polimorfonuklear yang “menelan” butir lemak/ “foam cells”. Butir lemak yang dimaksud dapat merupakan kolesterol maupun trigliserid, pewarnaan Sudan III dalam urin akan menimbulkan warna jingga terhadap butir trigliserid sedangkan butir kolesterol dapat terdeteksi jelas dengan menggunakan cahaya polarisasi/ mikroskop “phase contrast”, namun mikroskop fase kontras ini tidak kami miliki.

Hiperlipidemi merupakan salah satu penyebab aterosklerosis diseluruh tubuh termasuk glomerulosklerosis yang diawali dengan pembentukan “foam cells” dalam urin.

Dari tabel 4 dan 5 dapat dilihat bahwa penderita hiperlipidemia memiliki umur rata-rata adalah 53,39 tahun, hal ini menunjukkan bahwa hiperlipidemia lebih banyak terjadi pada usia produktif, walaupun bisa dimulai dari usia muda.

Pada uji statistik “Kai kuadrat” yaitu hubungan antara hiperlipidemia dengan “oval fat bodies” didapatkan hasil $r = 0,82$ pada tingkat kemaknaan 0,01, berarti terdapat hubungan yang erat antara hiperlipidemia dengan penemuan “oval fat bodies” dalam urin.

Pada uji statistik hubungan antara hiperkolesterolemia dengan "oval fat bodies" didapatkan hasil $r = 0,84$ pada tingkat kemaknaan $0,05$, berarti terdapat hubungan yang erat antara hiperkolesterolemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin.

Pada uji statistik antara hipertrigliseridemia dengan "oval fat bodies" didapatkan hasil $r = 0,76$ pada $p = 0,05$ maka berarti terdapat hubungan kuat antara hipertrigliseridemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin.

Dapat dikemukakan disini bahwa butir dari "oval fat bodies" sangat mungkin merupakan butir lemak yang di filtrasi oleh glomerulus bukan karena degenerasi sel epitel tubulus karena responden yang kami teliti semuanya tanpa abnormalitas unsur sedimen lain khususnya penemuan silinder yang merupakan petanda kelainan tubulus.

Dari 18 sampel dengan "oval fat bodies" (-) : 3 (16,66%) dengan hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia, 10(55,55%) dengan hiperkolesterolemia saja, 7 (38,88%) dengan hipertrigliseridemia saja.

Hal ini mungkin disebabkan kesalahan ketajaman mata, oleh karena penyebaran sel epitel yang tidak merata atau memang tidak dijumpai. Sebab yang pasti belum dapat diketahui.

BAB VI

KESIMPULAN

7.1. Kesimpulan

Didapatkan korelasi positif antara dislipidemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin.

BAB VII

SARAN

8.1. SARAN

8.1.1. Pemeriksaan urin rutin sebagai salah satu bagian dari general “check up” agar dilakukan lebih seksama dan dilaporkan penemuan “oval fat bodies” karena pengambilan bahan ini tidak invasif dan juga dapat memberikan gambaran indikator adanya hiperlipidemia (hiperkolesterolemia dan atau hipertrigliseridemia).

8.1.2. Penelitian ini dapat dilakukan lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan dengan metoda kohort sehingga “oval fat bodies“ dapat ditentukan apakah dapat digunakan sebagai uji saring terhadap adanya kelainan hiperlipidemia (hiperkolesterolemia dan atau hipertrigliseridemia).

RINGKASAN

Aterosklerosis, merupakan proses alami yang terjadi pada usia tua, apabila terjadi pada usia produktif (50tahun) perlu dipikirkan faktor-faktor resiko antara lain hiperlipidemia. Gambaran biokimia dan histologi glomerulosklerosis menunjukkan persamaan dengan lesi vaskuler sistemik aterosklerosis, di mana dijumpai influks monosit kedalam arteri pada arterosklerosis dan ke dalam glomerulus pada glomerulosklerosis.

Hiperlipidemia sebagai salah satu sebab timbulnya aterosklerosis/ glomerulosklerosis merupakan masalah umum yang perlu diperhatikan. Dengan uji saring yang terdiri dari parameter kolesterol, trigliserid, kolesterol HDL dan kolesterol LDL masih membutuhkan biaya yang cukup mahal, sementara pola makan tinggi lemak masih menyokong timbulnya keadaan hiperlipidemia.

Lipiduria adalah keadaan adanya lipid dalam urin dengan ditemukannya "oval fat bodies" dalam urin melalui pembentukan "foam cells" yaitu makrofag yang berisi butir lemak yang merupakan titik awal terjadinya aterosklerosis/ glomerulosklerosis.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui apakah ada hubungan antara hiperlipidemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin, sehingga penelitian ini bisa bermanfaat sebagai uji saring laboratorium sederhana terhadap peningkatan profil lipid dalam darah.

Dilakukan penelitian terhadap 66 sampel yang diperoleh secara *purposive* dari subyek berusia 28 – 83 tahun yang memeriksakan diri di Laboratorium Klinik swasta dengan kriteria peserta yang sudah ditentukan dan dilaksanakan pada bulan Desember 2000- Februari 2001 dengan jenis penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang.

Serum yang diperoleh diperiksa dengan spektrofotometer untuk kolesterol dengan Metode CHOD-PAP, trigliserid dengan metode GPO enzimatis. Sampel urin pagi I pancaran tengah diperiksa secara mikroskopik sedimen nya diberi cat Sternheimer Malbin untuk mencari "oval fat bodies" (OFB).

Didapatkan OFB positif (+) 26 sampel dengan hiperkolesterolemi, OFB(+); 7 dengan hipertrigliseridemia dan 15 dengan hiperkolesterolemi dan hipertrigliseridemia.

Analisis uji statistik korelasi antara dislipidemia diperoleh r yang mendekati angka 1 yang berarti ada hubungan yang erat antara hiperlipidemia, hiperkolesterolemi dan hipertrigliseridemia dengan penemuan "oval fat bodies" dalam urin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grond J, Van Goor H, Elema JD, *Histochemical Analysis of Focal Segmental Hyalinosis and Sclerosis Lesions in Various Rat Models of Experimental Nephrotic Syndrome*. *Kidney Int*, 1987; 29; 945-946.
2. Diamond JR, *Analogous Pathobiologic Mechanism in Glomerulosclerosis and Atherosclerosis*. *Kidney Int*, 1991 ; 39 ; 29- 34.
3. Roh DD, Kwak P, Nelson D, Kamanna VS, Kirschenbaum MA, *Effect of Dietary Cholesterol on Rat Glomerular Cholesterol Esterase* , *American Journal of Nephrology*, 1993; 13; 478 – 482.
4. Gelehrter TO and Collins FS, *Principles of Radical Genetics* 1st ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1990; 27-47.
5. Krolewski AS, Warram JH, *Onset of Complication of Diabetes* in *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed., Philadelphia : Lea & Febinger, 1994; 605-609.
6. Karam JH, *Diabetes Mellitus & Hypoglicemia* in *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 3th ed., Connecticut : Appleton & Lange, 1995; 1004-1040.
7. Mc Keigue PM, Shah B and Marmot M, *Relation of Central Obesity and Insulin Resistance with High Diabetes Prevalence and Cardiovascular Risk in South Asians*. *The Lancet*, 1991; 337 : 382-6.
8. Tjokro Prawiro A, *Diabetes Kapita Selekt*a 1998 (Pengalaman Klinik di Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya). Dalam (Tjokro Prawiro et al, eds), *Simposium*

Recent Advance in The Management of NIDDM. Pusat Diabetes dan Nutrisi
FK Unair RSUD DR. Sutomo, Surabaya, 1998; 1-40

9. PERKENI, *Kosensus Pengelolaan Dislipidemia pada Diabetes Melitus Di Indonesia*. ILBI, 1995.
10. Moorhead JF, *Lipids and Progressive Kidney Disease*, *Kidney Disease, Kidney Int.*, 1991 ; 39 ; 35- 40.
11. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim J, O'Donnell MP, *Hiperlipidemia and Progressive Renal Disease*, *Kidney Int.*, 1991; 39; 41- 48.
12. Vaijinath S, Kamanna VS, Roh DD, Kirschenbaum MA, *Atherogenic Lipoprotein : Mediator of Glomerular Injury*; *American Journal of Nephrology*, 1993 : 13; 1-5.
13. Sharper AG, *Epidemiology of Ishaemic Heart Disease* *Medicine Int.*, 1989: 3; 2808 – 2813.
14. Lisyani S, "*Workshop Urinalisis* ": Metodologi dan Evaluasi Urinalisa, 1988: 7 – 32.
15. Massie BM, *Coronary Heart Disease*, in (Tierney LM et al, eds) *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 34th ed., Connecticut : Appleton-Lange, 1995: 306-308.
16. Mc Keigue PM, Shah B and Mc Dermot M, *Realtion of Central Obesity and Insulin Resistance with High Diabetes Prevalence and Cardiovascular risk in South Aseans*. *The Lancet*, 1991: 337 : 382-6.

17. National Institute of Health Consensus *Development Conference Statement, Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease* JAMA, 1985: 253; 2080-2086.
18. Lisyani S., *Pengamatan Sediaan Apus Sedimen Urin Dengan Pengecatan Giemsa : Manfaat dan Arti Klinik*, Semarang; 1990: 20 –33.
19. Giensberg HS, *Herpes Viruses in Virology* 3th ed. Harper & Row, Cambridge-New York-Philadelphia-Sidney, 1980: 1061-1076.
20. Merck Diagnostic, *Directions For Use Clinical Chemistry* 1998 : 36 – 37 ; 154 – 155.
21. Hadi S, *Metodologi Reseach untuk Penulisan Paper, Skripsi, Thesis dan Disertasi*, Yogyakarta, Andi Offset, Jilid III Cetakan XV, 1995 : 271 – 275; 332 – 338; 359 – 350.
22. Puji Rahardjo WJ, *Pemilihan Uji Statistik, dalam : Metode penelitian dan Statistik Terapan*, editor : Poerwadi T dkk., Surabaya : Erlangga University Press, 1993 : 61 – 75.
23. Puji Rahardjo WJ, *Penentuan Sampel, dalam : Metode Penelitian dan Statistik Terapan*, editor : Poerwadi T dkk., Surabaya : Erlangga University Press, 1993 : 49 –51.
24. Stephen RC, *Cardiovascular Risk Factors In : Diabetes Mellitus in Diabetes and Dyslipiduria : Diagnosis and Treatment*, Washington University School of Medicine, St.Lois, Missouri, 1993 : 3 – 8.

25. Garber AJ, Vinik A, Crespín SR, *Detection and Management of Lipid Disorders in Diabetic patients : a Commentary for Clinicians*. Diabetes Care.1992 ; 15 ; 1068 – 1074.
26. Wilson PWF, Kannel WB, *Epidemiology of Hyperglycemia and Atherosclerosis*. In : Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, eds. Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease. Now York, NY : Oxford University Press; 1992; 2: 21 – 29.
27. Kannel WB, *Lipid, Diabetes, and Coronary Heart Disease: Insights from the Framingham Study*. Am Heart J. 1985;110: 1100 – 1107.
28. American Diabetes Association. *Consensus Statement: Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes*. Diabetes Care,1989: 573 – 579.
29. American Diabetes Association. *Consensus Development Conference on Detection and Management of Lipid Disorder in Diabetes*. Held January 11 – 13, 1993, Dallas, Texas.
30. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. *Clinical Features of Unrecognized Myocardial Infarction: Silent or Symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham Study*. Am J Cardiol.1973: 32; 1 - 7.
31. Barret – Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. *Why is Diabetes Mellitus a Stronger Risk Factor for Fatal Ischemic Heart Disease in Women than in Men? The Rancho Bernardo Study*. JAMA. 1991: 265 ; 627 – 631.

32. Abbot RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PWF, *The Impact of Diabetes on Survival Following Myocardial Infarction in Men vs Women : the Framingham Study*. JAMA. 1988; 260; 3456 – 3460.
33. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR, *Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women: the Framingham Study*. Ann Intern Med. 1977; 87; 393 – 397.
34. Bierman EL, *Atherogenesis in Diabetes* , Arteriosclerosis Tromb. 1992; 12; 647 – 656.