

**HUBUNGAN HbA1C DENGAN TRIGLISERIDA, LDL-K
DAN APO B PADA PENDERITA DM DENGAN
KOMPLIKASI JANTUNG KORONER**

*THE RELATIONSHIP OF HbA1C WITH TRIGLISERIDA, LDL-C
AND APO B IN DIABETIC PATIENTS WITH CORONARY HEART
COMPLICATIONS*



**Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S2**

Magister Ilmu Biomedik

**Srilaning Driyah
G4A009090**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

TESIS

HUBUNGAN HBA1C DENGAN TRIGLISERIDA, LDL-K DAN APO B PADA PENDERITA DM DENGAN KOMPLIKASI JANTUNG KORONER

Disusun oleh

Srilaning Driyah
G4A009090

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 27 Februari 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.dr. Lisyani BS, SpPK(K)
NIP. 19440518 197108 2 001

Dr.dr. Kusmiyati DK, Mkes
NIP. 19531109 198301 2 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med, Sp.And, PhD
NIP. 19700608 199702 1 001

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 27 Februari 2015 atas :

Nama : dr. Srilaning Driyah
NIM : G4A009090
Judul : Hubungan HbA1C dengan Trigliserida, LDL-K dan Apo B
pada Penderita DM dengan Komplikasi Jantung Koroner.

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1	Dr.dr. RA Kisdjamiatun, RMD, M.Sc	Penguji Ketua		
2	Prof.dr. Lisyani B Suromo, SpPK(K)	Penguji Anggota/ Pembimbing I		
3	Dr.dr. Kusmiyati DK, M.Kes	Penguji Anggota/ Pembimbing II		
4	Dr.dr. Banundari Rahmawati, SpPK(K)	Penguji Anggota		

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa penelitian karya ilmiah akhir (tesis) ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas no 17 tahun 2010.

Sumber pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan telah dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 27 Februari 2015

Peneliti

Srilaning Driyah

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah kami ucapkan sebesar-besarnya kepada Allah SWT atas semua berkah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan “Hubungan antara HBA1C dengan trigliserida, LDL dan apo B pada penderita DM dengan riwayat komplikasi jantung koroner” ini sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan S2 Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam tulisan ini, tetapi dengan bimbingan kedua pembimbing penulis yang selalu banyak memberikan masukan maka tulisan ini dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pembimbing utama penulis Prof. dr. Lisyani B Suromo, SpPK(K) yang selalu menyediakan waktu dalam memberikan koreksi yang sangat detil mulai dari isi tulisan, penyusunan tulisan hingga ke peletakan tanda baca, dalam kalimat dan juga membimbing pengetahuan penulis di sela-sela kesibukan beliau yang luar biasa. Begitu juga dengan pembimbing kedua kami Dr. dr. Kusmiyati DK, M.Kes yang banyak memberikan masukan bagi tulisan kami dan mengajarkan banyak hal tentang isi tulisan kami. Melalui tulisan ini, penulis juga menghaturkan ucapan terimakasih kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro, Prof. Dr. Yos Johan Utama dan mantan Rektor Prof. Sudharto P Hadi, MES, PhD atas kesempatan, fasilitas, bimbingan dan dukungan yang diberikan..
2. Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan, Prof. dr. Tjandra Yoga Aditama dan Ketua Komite Etik Badan Litbangkes Kemenkes RI, Prof. dr. Emiliana Tjitra, MSc, PhD atas kesempatan, fasilitas, bimbingan dan dukungan yang diberikan.
3. Dekan FK UNDIP, Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes dan dr. Bambang Wibowo, SpOG(K) selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi atas

kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan kami.

4. Dr. dr. Hj. Banundari Rahmawati, SpPK(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Patologi Klinik dan Dr. dr. Nyoman Suci W, M.Kes, SpPK selaku Ketua Bagian Patologi Klinik FK UNDIP yang telah banyak membimbing kami.
5. Dr. Purwanto AP, SpPK(K) selaku mantan Kaprodi Sp1, Sp2 dan Dekan FK Universitas Bengkulu yang telah banyak membantu, mendorong, dan memberikan semangat dalam proses penyelesaian tulisan ini.
6. Seluruh staf pengajar PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP : dr. Imam Budiwiyono, SpPK(K) dr. MI. Tjahjati DM, SpPK; Dr. dr. Indranila KS, SpPK(K); Dr.Herniah Asti W, SpPK; dr. Ria Triwardhani, SpPK; dr. Muji Rahayu, MSi.Med, SpPK; dr. Meita Hendrianingtyas, MSi.Med, SpPK; dr. Dian Widyaningrum, SpPK yang telah mendorong dan memberikan semangat dalam proses penyelesaian tulisan ini.
7. Kepala Laboratorium RS Elisabet dr. Andreas, SpPK dan Kepala Laboratorium RS Telogorejo dr. Indrayani, MSi.Med, SpPK yang telah membantu, mendorong, dan memberikan semangat dalam proses penyelesaian tulisan ini.
8. Kepala KKP Semarang, Priagung Adhi Bawono, SKM, M.Med Sc(PH) yang telah mendorong dan memberikan semangat dalam proses penyelesaian tulisan ini.
9. Orang tua kami, H. Soeparnoe dan Hj. Patikah (alm) yang telah banyak memberikan wejangan, pendidikan kedisiplinan dan tanggungjawab kepada penulis serta atas doa dan kasih sayang beliau. Saudara kandung kami mas Bambang, mas Sudjito, mas Suher, mbak Titik, mas Didik, mbak Lun, dan mas Woki terima kasih atas doa, kasih sayang, semangat, dukungan dan bantuannya dalam proses penyelesaian tulisan ini.

10. Suamiku, dr Alwan Amirrudin Tamara dan buah hati kami, Cardio Adrian Tamara atas doa, cinta dan pengorbanan yang selalu sabar dan setia mendampingi penulis dalam proses penyelesaian tulisan ini.
11. Teman-teman sejawat Residen Patologi Klinik, atas dukungan dan doa semangat dan bantuannya selama ini.
12. Para Sejawat Alumni Patologi Klinik FK UNDIP yang banyak mendukung dan mendoakan selama pendidikan ini
13. Teman-teman Litbangkes dr. Karyana, dr. Hajar, dr. Armedy, DR. Nurhayati, mbak Eni, mbak Kastrimin dan teman-teman lain di Litbangkes yang selalu mendukung dan mendoakan selama ini..
14. Staf biomedik, mbak Nata, mbak Vika yang selalu mendukung dan membantu penulis.
15. Staf PK UNDIP, mbak Kiki, mbak Vina dan Bu Titik yang selalu mendukung dan memdoakan penulis.
16. Seluruh staf laboratorium, khususnya bagian Patologi Klinik, staf poli penyakit dalam dan teman-teman residen interna dr. Mamang dan dr. Novi yang telah membantu dan berpartisipasi dalam penelitian ini.
17. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu yang telah membantu dan mendukung proses pembuatan tulisan ini.

Akhir kata, penulis mohon maaf pada semua pihak atas segala kesalahan sikap maupun ucapan baik yang disengaja atau tidak disengaja selama penelitian dan pergaulan sehari-hari. Semoga Allah SWT selalu memberikan berkah dan rahmatNya bagi kita semua. Amin.

Semarang, 27 Februari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN MONITRING PERBAIKAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Perumusan masalah	6
1.3 Tujuan.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus.....	7
1.4 Manfaat.....	7
1.5 Orisinalitas penelitian.....	8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DM dengan PJK	11
2.1.1 Patogenesis kelainan kardiovaskular pada DM.....	12
2.1.1.1 Hiperglikemia.....	13

2.1.1.2 Peningkatan FFA.....	15
2.1.1.3 Resistensi insulin.....	16
2.2 HbA1C	17
2.2.1 Struktur dan pembentukan HbA1C	18
2.2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar HbA1C	19
2.2.2.1 Hemoglobin	19
2.2.2.2 Metode pemeriksaan HbA1C	20
2.3 TG.....	22
2.3.1 Struktur TG.....	23
2.3.2 Sintesis pembentukan TG	23
2.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi TG	24
2.4 LDL	25
2.4.1 Struktur LDL	25
2.4.2 Sintesis pembentukan LDL.....	26
2.4.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi LDL.....	28
2.5 Apolipoprotein B	28
2.5.1 Struktur apo B.....	29
2.5.2 Metabolisme apo B.....	29
2.5.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi apo B	31
2.6 Hubungan HbA1C dengan TG, LDL, apo B pada DM dengan PJK	32
2.6.1 Hubungan HbA1C dengan TG pada DM dengan komplikasi PJK...	32
2.6.2 Hubungan HbA1C dengan LDL pada DM dengan komplikasi PJK	33
2.6.3 Hubungan HbA1C dengan apoB pada DM dengan komplikasi PJK	38
BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	41
3.1 Kerangka teori.....	41
3.2 Kerangka konsep penelitian	42
3.3 Hipotesis.....	42

BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1 Desain penelitian.....	43
4.2 Tempat dan waktu penelitian	43
4.3 Populasi dan sampel	43
4.4 Estimasi sampel dan cara pengumpulan data.....	44
4.4.1 Estimasi sampel.....	44
4.4.2 Cara pengumpulan data.....	44
4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi sampel.....	45
4.6 Identifikasi dan operasionalisasi variabel	46
4.6.1 Variabel penelitian	46
4.6.2 Definisi operasional.....	46
4.7 Alur penelitian	47
4.8 Analisis data.....	48
4.9 Etika penelitian	49
BAB V HASIL PENELITIAN	50
5.1 Karakteristik subjek penelitian	50
5.2 Hasil pemeriksaan HbA1C, TG, LDL dan apo B	51
5.3 Hubungan antara HbA1C dengan TG, LDL dan apo B	52
BAB VI PEMBAHASAN	55
6.1 Data umum.....	55
6.2 Hubungan HbA1C dengan TG, LDL dan apo B	57
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	63
7.1 Simpulan	63
7.2 Saran.....	63

DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN-LAMPIRAN	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi hiperglikemia yang diinduksi disfungsi endotel.....	15
Gambar 2. Disfungsi endotel berkaitan dengan perkembangan resistensi insulin..	16
Gambar 3. Reaksi pembentukan ikatan glukosa dengan hemoglobin	19
Gambar 4. Struktur lipoprotein	22
Gambar 5. Struktur Trigliserida	23
Gambar 6. Struktur LDL	25
Gamabr 7. Struktur apo B pada permukaan LDL	29
Gambar 8. Jalur metabolisme lipoprotein dan apolipoprotein	30
Gambar 9. Karakteristik dislipidemia pada DM	35
Gambar 10. Persentase jenis kelamin pada subjek penelitian	50
Gambar 11. Grafik <i>scatter plot</i> hubungan HbA1C dengan TG.....	53
Gambar 12. Grafik <i>scatter plot</i> hubungan HbA1C dengan LDL.....	54
Gambar 13. Grafik <i>scatter plot</i> hubungan HbA1C dengan apo B	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data karakteristik subjek penelitian	51
Tabel 2. Hasil pemeriksaan HbA1C, TG, LDL dan apo B	51
Tabel 3. Kadar TG, LDL dan apo B pada target pengendalian glukosa.....	52
Tabel 4. Hubungan HbA1C dengan TG, LDL dan apo B	52

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AGEs	: <i>Advanced glycation end products</i>
Apo A	: <i>Apolipoprotein A</i>
Apo B 100	: <i>Apolipoprotein B 100</i>
CAD	: <i>Coronary arterial diseases</i>
CD36	: <i>Cluster of differentiation 36</i>
CETP	: <i>Cholesteryl ester transport protein</i>
CK	: <i>Creatine kinase</i>
CK-MB	: <i>Creatine kinase myocardial band</i>
CRP	: <i>C-Reactive protein</i>
CV	: <i>Cardiovaskuler</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HbA1C	: <i>Glycated hemoglobin</i>
HDL-K	: <i>High density lipoprotein-kolesterol</i>
HMG CoA	: <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A</i>
HL	: <i>Hepatic lipase</i>
HM	: <i>Hilomicroenes</i>
HPLC	: <i>High performance liquid chromatography</i>
IDL	: <i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
LDL-K	: <i>Low density lipoprotein-Cholesterol</i>
LDLr	: <i>LDL receptor</i>

LpL	: <i>Lipoprotein lipase</i>
NADPH	: <i>Nikotinamide adenin dinukleotid fosfat</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
PERPP	: <i>Post endoplasmic reticulum presecretory proteolysis</i>
PJK	: Penyakit jantung koroner
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
RAGE	: <i>Receptor for advanced glycation end products</i>
RE	: Retikulum endoplasmik
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
Sd-LDL	: <i>Small dense LDL</i>
SKA	: Sindroma koroner akut
SR-A	: <i>Scavenger-A</i>
sRAGE	: <i>Receptor advanced glycation end products</i>
SREBP	: <i>Sterol regulatory element binding protein</i>
TG	: Trigliserida
UKPDS	: <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara kerja.....	75
Lampiran 2. Hasil analisis statistik	82
Lampiran 3. Etik.....	87
Lampiran 4. <i>Inform consent</i>	88
Lampiran 5. Kuisisioner	90

ABSTRAK

Latar belakang: *Glycated hemoglobin* (HbA1C) menggambarkan kadar glukosa darah 2-3 bulan sebelumnya. Dislipidemia pada DM mempunyai karakteristik peningkatan trigliserida (TG), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-K) dan penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-K). LDL-K merupakan lipoprotein proaterogenik, dan setiap LDL mempunyai apolipoprotein B (apo B) yang merupakan partikel aterogenik. Peningkatan HbA1C, TG, LDL-K dan apo B pada DM memudahkan terjadinya penyakit jantung koroner (PJK)

Tujuan: Membuktikan adanya hubungan HbA1C dengan TG, LDL-K dan apo B pada penderita DM dengan komplikasi PJK

Metoda penelitian: Desain analitik dengan *cross sectional*. Tiga puluh pasien DM dengan komplikasi PJK diperiksa kadar HbA1C melalui metoda *ion-Exchange HPLC*, TG dan LDL-K dengan metoda kolometrik enzimatis dan apo B dengan metoda *immunoturbidimetri*. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji korelasi *Pearson*.

Hasil: Kadar HbA1C < 7% sebanyak 6 responden (20%), HbA1C ≥ 7% 24 responden (80%), kadar rerata HbA1C 8,72%, TG 182,54 mg/dl, LDL-K 110,64 mg/dl dan apo B 111,88 mg/dl. Hubungan antara HbA1C dengan TG $r=0,375$, $p=0,021$, HbA1C dengan LDL-K, $r=0,283$, $p=0,650$ dan HbA1C dengan apo B, $r=0,574$, $p=0,000$.

Simpulan : Terdapat hubungan positif sedang antara kadar HbA1C dengan TG, hubungan positif kuat antara kadar HbA1C dengan apo B, tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1C dengan LDL-K.

Kata kunci : DM, PJK, HbA1C, TG, LDL-K, apo B

ABSTRACT

Background: Glycated hemoglobin (HbA1C) can reflect cumulative blood glucose in period of 2-3 months. Dyslipidemia in diabetes have characteristics by increased levels of triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). LDL-C is a lipoprotein proatherogenic, and each LDL-C has apolipoprotein B (apo B) which is an atherogenic particles. Increased HbA1C, TG, LDL-C and apo B in DM facilitate the occurrence of coronary heart disease (CHD).

Objective: To determine whether there are any correlations of HbA1C level with TG, LDL-C and apo B in diabetic patients with CHD complications.

Methods of research: A cross-sectional study was performed on thirty diabetic patients with CHD complications. HbA1C level test was done by ion-exchange HPLC method, TG and LDL-C levels were using colorimetric enzymatic method and apo B level using immunoturbidimetry method. Statistical analysis between the variables were analyzed using Pearson correlation test.

Results: The HbA1C level $<7\%$ by 6 respondents (20%) and HbA1C $\geq 7\%$ by 24 respondents (80%). The mean of HbA1C level is 8,72%, TG is 182,54 mg/dl, LDL-C is 110,64 mg/dl and apo B is 111,88 mg/dl. The relationship between HbA1C with TG has $r=0.375$, $p=0.021$, HbA1C with LDL-C has $r=0.283$, $p=0.650$ and HbA1C with apo B has $r=0.574$, $p=0.000$.

Conclusion: The HbA1C levels showed a moderate positive correlation with TG levels, HbA1C levels showed a strong positive correlation with apo B levels but there is no correlation with LDL-C levels.

Keywords: DM, CAD, HbA1C, TG, LDL-C, apo B