

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar belakang**

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia kronis dan gangguan metabolik karbohidrat, protein, lipid yang dihubungkan dengan gangguan aktivitas atau defisiensi sekresi insulin secara absolut atau relatif.<sup>1,2</sup> Diabetes mempengaruhi sekitar 3-5% dari populasi bagian barat dan merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan manusia abad ke 21. Perubahan lingkungan, perilaku dan gaya hidup meningkatkan insiden dan prevalensi diabetes terutama pada orang yang mempunyai genetik diabetes. Tahun 2000 penderita diabetes berjumlah 151 juta dan diproyeksikan meningkat menjadi 221 juta pada tahun 2010 (meningkat 46%) baik pada negara berkembang dan maju.<sup>3</sup> Indonesia menduduki peringkat keempat jumlah penyandang DM terbanyak setelah Amerika Serikat, Tiongkok dan India. WHO (*World Health Organization*) memprediksikan adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang yaitu di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.<sup>4</sup> Lima puluh persen penderita DM sudah disertai komplikasi pada saat didiagnosis DM pertama kalinya. Risiko kematian penderita DM 4-5 kali lebih

besar dibandingkan non DM dengan penyebab kematian 50% akibat penyakit jantung koroner (PJK).<sup>5</sup>

Penelitian Supriyono tahun 2008, menyatakan terdapat hubungan bermakna antara penyakit DM dengan PJK pada usia  $\leq 45$  tahun dan mempunyai risiko 5-7 kali. Usia penderita terkena PJK dimulai  $\leq 25$  tahun (1,2%) sedangkan penderita DM cenderung mengalami PJK pada usia lebih dini. Penyakit yang ditimbulkan lebih cepat dan lebih berat dimana insulin memainkan peranan utama dalam metabolisme dan kelainan lipid.<sup>6</sup> Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa prevalensi DM di daerah urban Indonesia untuk usia diatas 15 tahun sebesar 15%.<sup>4</sup> Penelitian lain yang merekrut 3000 penderita DM usia muda yaitu usia 15-34 tahun, menunjukkan usia diatas 25 tahun dengan *glycated hemoglobin* (HbA1C)  $>8\%$  sudah terbentuk *fatty streak* di arteri koronaria.<sup>7</sup> Penelitian Ismal *et al* (2011) menunjukkan pada usia 60 tahun ke atas pengontrolan glukosa lebih baik dibanding pasien muda<sup>8</sup> dan penelitian Josten *et al*, bahwa frekwensi dislipidemia meningkat di kelompok usia  $>59$  tahun baik pada pria dan wanita. Hal tersebut belum ada laporan penelitian mengenai hal tersebut.<sup>9</sup> Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih umur antara 26 sampai 60 tahun.

DM tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering dijumpai, yang umumnya mempunyai latar belakang kelainan berupa resistensi insulin. Resistensi insulin, dapat meningkatkan kadar glukosa darah sehingga menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Resistensi insulin, pada awalnya dapat dikompensasi

oleh peningkatan sekresi insulin. Seiring dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin berangsur menurun dan menimbulkan klinis hiperglikemia.<sup>10</sup> Defisiensi insulin meningkatkan lipolisis dan melepaskan asam lemak bebas (FFA=*free fatty acid*) dari jaringan adiposa.<sup>11,12</sup> Lipolisis juga terjadi di beberapa jaringan, menyebabkan stimulasi sintesis asam lemak di jaringan adiposa terutama hati dan usus. Akibat stimulasi tersebut dapat meningkatkan kolesterol.<sup>11,13</sup> Peningkatan pelepasan FFA yang tinggi melalui sirkulasi portal akan menuju ke hati kemudian menstimulasi sintesis kolesterol total dan meningkatkan sintesis trigliserida (TG) di hati, yang akan disekresikan dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL).<sup>12,14</sup> Kadar glukosa yang tinggi juga merangsang pembentukan glikogen dari glukosa, sintesis asam lemak dan kolesterol yang akan mempercepat pembentukan TG dalam hati.<sup>15</sup> *Cholesteryl ester transport protein* (CETP) memfasilitasi pertukaran TG dari VLDL dengan ester kolesterol dari LDL dan HDL. TG di dalam inti LDL dan HDL, dihidrolisis oleh *lipase* menghasilkan *small dense LDL* (sd-LDL) dan HDL menjadi berukuran lebih kecil. HDL kemudian diekskresikan oleh ginjal, menyebabkan kadar kolesterol HDL dalam darah rendah.<sup>16-18</sup> Gambaran kadar glukosa darah dapat dinilai dengan pengukuran HbA1C, yang digunakan sebagai kontrol dan *monitoring* jangka panjang, menggambarkan glukosa darah 2 – 3 bulan sebelumnya, dan dapat digunakan sebagai pertimbangan dan penilaian penderita diabetes terhadap risiko komplikasi yang akan terjadi. HbA1C terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada asam amino valin di ujung rantai beta dari

hemoglobin (Hb).<sup>19-20</sup> HbA1C digunakan secara rutin untuk kontrol glikemi jangka panjang dan dapat digunakan juga sebagai *marker* dari profil lipid.<sup>21</sup> Meta-analisis dari 26 penelitian prospektif menyatakan, paparan yang lama sampai peningkatan kadar glikemia berhubungan dengan peningkatan risiko semua penyebab kematian dan penyakit jantung pada DM tipe 2. Meta-analisis dari 10 penelitian prospektif yang diteliti Selvin *et al* menyimpulkan,<sup>18</sup> setiap peningkatan 1% HbA1C, akan meningkatkan risiko sebesar 18% PJK pada populasi DM.<sup>18,22,23</sup> Beberapa penelitian juga menyatakan pada pasien DM tipe 2 dengan kadar HbA1C yang tinggi dan dislipidemia merupakan risiko tinggi penyakit jantung dan penyebab kematian.<sup>18</sup>

DM mempunyai predisposisi dislipidemia untuk terjadinya aterosklerosis.<sup>24</sup> Dislipidemia merupakan faktor risiko mayor penyakit jantung dengan gambaran karakteristik kadar TG plasma tinggi, peningkatan kadar LDL dan HDL rendah<sup>22,24-26</sup> Gambaran dislipidemia pada DM tipe2 paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Walaupun kadar LDL tidak selalu meningkat, tetapi partikel LDL akan mengalami penyesuaian perubahan (modifikasi) menjadi bentuk kecil dan padat (sd-LDL) bersifat aterogenik.<sup>9</sup> LDL kolesterol (LDL-K) lebih penting sebagai lipoprotein proaterogenik, sedangkan sd-LDL lebih aterogenik,<sup>27</sup> sehingga pada penelitian ini dipilih parameter LDL-K. Lipid dan lipoprotein abnormal yang diketahui sebagai faktor risiko penyakit jantung. Peningkatan TG dan LDL-K diketahui sebagai faktor risiko aterogenesis. Lipid abnormal (khusus LDL-K)

lebih sering pada DM tidak terkontrol.<sup>28</sup> Lipid abnormal tidak hanya kuantitatif tapi kualitatif juga berperan dalam potensial aterogenik.<sup>29</sup>

Beberapa penelitian memperlihatkan ada hubungan bermakna antara HbA1C dengan TG dan LDL, tetapi beberapa penelitian menunjukkan tidak ada hubungan, antara lain penelitian Ismail *et al* tahun 2011, bahwa terdapat hubungan bermakna antara HbA1C dengan LDL.<sup>8</sup> Penelitian Siddiqui *et al* tahun 2012 dan Josten *et al*, terdapat hubungan bermakna antara HbA1C dengan TG dan tidak berhubungan dengan LDL.<sup>9,30</sup> Penelitian Khan *et al* tahun 2007, menunjukkan hubungan yang bermakna dengan profil lipid.<sup>31</sup> Penelitian Loei *et al* tahun 2013, menyatakan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1C dengan TG dan LDL.<sup>32</sup>

Proses aterosklerosis merupakan dasar mekanisme utama timbulnya PJK. Proses ini berlangsung menahun, progresif, perlahan-lahan, sehingga sulit untuk diketahui sebelum munculnya gejala klinis.<sup>33</sup> Patogenesis aterosklerosis pada DM tipe 2 disebabkan sebagian besar karena perubahan lipid dan lipoprotein.<sup>18</sup> Lipid plasma dan lipoprotein abnormal pada DM tipe 2 merupakan prediktor penyakit jantung, dimana kadar TG dan LDL-K berhubungan dengan risiko PJK.<sup>34</sup> Penelitian Gomes *et al* tahun 2006 menghubungkan faktor risiko LDL-K mempunyai hasil yang sama dengan *Strong Heart Study* pada populasi Amerika Indian dengan hasil 10 mg/dl LDL-K meningkatkan 12% risiko penyakit jantung.<sup>35</sup>

Setiap satu molekul LDL akan diikuti apolipoprotein B (apo B), dimana pada pemeriksaan *immunoassay* otomatis apo B menunjukkan tingginya kadar LDL-K

yang berhubungan lebih besar kearah PJK.<sup>36</sup> Apo B adalah komponen protein yang merupakan unsur terpenting aterogenik pada VLDL, IDL dan LDL, masing-masing tersebut mempunyai satu molekul apo B. Kadar apo B merefleksikan jumlah partikel yang aterogenik, dapat menggantikan standar dan pengukuran profil lipid dalam potensial aterogenik lipid abnormal.<sup>37</sup> Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih apo B. Beberapa penelitian seperti *Quebec Cardiovascular Study*, *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study*, *Apolipoprotein Related Risk (AMORIS) Study* menyatakan bahwa apolipoprotein merupakan faktor risiko kuat dalam perkembangan *coronary arterial diseases (CAD)*.<sup>38</sup>

Melihat latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menilai sejauh mana hubungan antara HbA1C dengan TG, LDL-K dan apo B pada penderita DM dengan komplikasi PJK.

## **1.2. Perumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1C dengan kadar TG, LDL-K dan apo B serum pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner.

### **1.3. Tujuan**

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

Membuktikan adanya hubungan antara kadar HbA1C dengan kadar TG, LDL-K dan apo B serum pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Membuktikan hubungan positif antara kadar HbA1C dengan kadar TG pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner.
2. Membuktikan hubungan positif antara kadar HbA1C dengan kadar LDL-K pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner.
3. Membuktikan hubungan positif antara kadar HbA1C dengan kadar apo B pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner.
4. Menganalisis hubungan positif antara kadar HbA1C dengan kadar TG, LDL-K dan apo B pada penderita DM dengan komplikasi jantung koroner

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diberikan dari hasil penelitian adalah sebagai berikut:

1. Ilmu pengetahuan

Memberikan masukan ilmiah tentang hubungan antara HbA1C dengan TG, LDL-K dan apo B pada penderita DM dengan komplikasi PJK

## 2. Aspek pelayanan

Memberikan informasi kepada masyarakat, dengan mengetahui peranan sebenarnya HbA1C, TG, LDL-K dan apo B pada penderita DM dengan komplikasi PJK maka dapat mencegah komplikasi yang lebih lanjut.

## 3. Penelitian

Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian yang sudah ada sebelumnya (dipublikasikan), yang berkaitan dengan topik ini adalah

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No	Peneliti	Judul	Subjek	Jumlah sampel	Desain	Hasil
1	Singh, Kumar	<i>Relationship among HbA1C and lipid profile in Punjabi type 2 diabetic population</i> <i>JESP 2011;7(2):99-102.</i>	DM tipe 2	120	<i>Cross sectional</i>	HbA1C dapat digunakan sebagai prediktor dislipidemia dan parameter kontrol glikemia pada DM tipe 2. Diagnosis awal dislipidemia dapat mencegah perkembangan penyakit cardiovascular (CV)
2	Ramona G, Loan C, Simona T, Luminita P, Simona G, Lavinia M.	<i>Relationship between glycosylated hemoglobin and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes.</i> <i>VGSSV 2011;21(2):313-8</i>	DM tipe 2	112	<i>Cross-sectional</i>	HbA1C dapat digunakan sebagai pengganti informasi sirkulasi lipid dan dasar monitoring jangka panjang kontrol glikemia.
3	Pujari SS	<i>HbA1C as marker of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus patients.</i> <i>SJAMS 2013;1(6):728-31</i>	DM tipe 2	185	<i>Cross-sectional</i>	Terdapat korelasi linear antara HbA1C dengan lipid abnormal



4	Loei GSC, Pandelaki K, Mandang V.	Hubungan kadar HbA1C dengan profil lipid pada penderita DM tipe 2 di poliklinik endokrin dan metabolik RSUP Prof. dr. R. D. Kandou.  Bag. IPD Sam Ratulangi Manado	DM tipe 2	36	<i>Cross-sectional</i>	Tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1C dengan profil lipid.
5	Reddy R, Jayarama N, Shashidhar KN.	<i>Association among HbA1C and lipid profile in kolar type 2 diabetic population</i>  <i>JPS 2013;2(6):10-12</i>	DM tipe 2	750	<i>Cross-sectional</i>	HbA1C dapat digunakan sebagai prediktor dislipidemia dan preventif penyakit CV pada DM tipe 2.
6	Meenu J, Jayendra sinh M, Neeta M	<i>Correlation between HbA1C values and lipid profile in type 2 DM</i>  <i>IJBAP 2011;2(1):47-50</i>	DM tipe 2	150	<i>Cross-sectional</i>	Kadar HbA1C dapat digunakan sebagai parameter prediksi profil lipid sama baik pada laki-laki dan perempuan pada pasien diabetik
7	Sheikhpour , Sadeghian F, Pourhos seini F, Rajabi S.	<i>Correlation between glycated hemoglobin, rum glukosa and serum lipid levels in type 2 diabetes</i>  <i>IJDO 2013;5(1):12-5</i>	DM	100	<i>Cross-sectional</i>	Kadar glukosa serum yang tinggi berhubungan dengan tingginya kadar kolesterol dan LDL dan sebagai faktor risiko penyakit CV
8	Mohammed E, Elhadi, Elabid BEH.	<i>Relationship of serum urate and lipid profile to hemoglobin A1C% among Sudanese with type 2 Diabetes Mellitus</i>  <i>JNMS 2012;14(2):17-24</i>	DM & sehat	300	<i>Cross-sectional</i>	Serum urat dan profil lipid seolah-olah dikarena resistensi insulin pada penderita DM tipe 2

9	Singh P, Arumalla VK, Rajagopalan B	<i>Comparison of lipid profile between controlled and uncontrolled type 2 diabetic subjets</i>	DM tipe 2	150	<i>Cross-sectional</i>	Kadar glukosa darah dan profil lipid (kecuali HDL) meningkat pada DM tidak terkontrol dan terkontrol sedang dibanding DM yang terkontrol.
		<i>RRJMHS</i> <i>2013;2(4):17- 24</i>				
10	Mallick AK, Maradi R, Joshi VR, Bhat G	<i>A study on apo B100/apo A-I ratio in uncontrolled type 2 diabetes mellitus.</i>	DM tipe 2	71	<i>Cross-sectional</i>	DM dihubungkan dengan dislipidemia. Kontrol glikemia yang baik dapat mengurangi dislipidemia. Ratio apo B/apo A dapat dipakai sebagai penambahan parameter untuk risiko CAD pada DM
		<i>IJABPT</i> <i>2011;2(1):379-84</i>				
11	Martin SS, et al	<i>Apolipoprotein B but not LDL cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites</i>	DM tipe 2	1414	<i>Cross-sectional</i>	Kadar apo B dapat digunakan untuk memperkirakan risiko aterosklerosis dan CV pada DM tipe 2
		<i>Diabet 2009;58:1887-92</i>				
12	Aboelela MI, Elmajeed ADA, Elmaksoud HA, Sayed AA	<i>A study on apo B/apo A1 ratio as a predictive parameter for assessmen of CAD risk in uncounrolled type 2 egyptian diabetic patients</i>	DM dan non DM	60	<i>Cross-sectional</i>	Rasio apo B100/apo A1 dapat digunakan sebagai parameter prediksi risiko CAD pada DM tipe 2.
		<i>EJHM 2014;54:62-70</i>				

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaannya adalah subjek penelitian, semua penderita DM yang mempunyai komplikasi khusus PJK. Parameter yang digunakan ada 4 yaitu HbA1C, TG, LDL-K dan apo B, khusus dianalisis pada pasien DM dengan komplikasi PJK.