

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DM dengan PJK

DM adalah 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.^{1,2} DM sangat berhubungan dengan beberapa faktor risiko PJK antara lain kurang gerak, merokok, dislipidemia, obesitas, hipertensi, viseral adiposa, inflamasi, trombogenesis, partikel kolesterol, abnormal vasculer, aktivasi hemostasis dan renal disfungsi.^{39,40} Komplikasi DM banyak mengenai organ target. Risiko komplikasi kronik meningkat sesuai lama hiperglikemia, dan biasanya lebih sepuluh tahun dari hiperglikemia.⁴¹ Komplikasi DM dapat dibagi menjadi 2 katagori mayor yaitu komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut meliputi ketoasidosis diabetik, hiperglikemi, hiperosmolar, koma non ketotik dan hipoglikemi, sedangkan komplikasi kronis dibagi 2 yaitu komplikasi vaskuler dan non vaskuler.⁴³ Komplikasi vaskuler dibagi komplikasi mikrovaskuler meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik dan makrovaskuler meliputi PJK/aterosklerosis, *peripheral vascular disease* dan *cerebrovascular disease*, sedangkan komplikasi non vaskuler meliputi *gastroparesis*, disfungsi ereksi dan perubahan kulit.⁴³⁻⁴⁵ Komplikasi makrovaskuler menyebabkan

pembentukan ateroma lebih awal dan lebih cepat dengan perubahan profil lipid ditandai dengan kenaikan TG, LDL, dan penurunan HDL.⁴⁰

Berbagai macam gambaran klinis komplikasi makrovaskuler PJK adalah dari yang asimtomatis, angina stabil, sindroma koroner akut (SKA) sampai kematian mendadak. Pendekatan diagnosis untuk menetapkan penderita dengan kecurigaan dengan SKA berdasarkan atas 3 kriteria yaitu:⁴⁶

1. Gejala klinis
2. Gambaran elektrokardiogram pada saat masuk.
3. Pemeriksaan petanda biokimia jantung (*creatine kinase myocardial band /CK-MB*), *creatine kinase/CK*, troponin, dan *C-Reactive protein/CRP*)

2.1.1 Patogenesis kelainan PJK pada DM

Pengaruh DM terhadap terjadinya komplikasi kardiovaskuler tergantung patofisiologi kelainan kardiovaskuler dengan dasar kelainan tipe DM. Meskipun didapatkan perbedaan patogenesis, tetapi ada juga kesamaan yaitu hiperglikemia dan peningkatan risiko kardiovaskuler.⁴⁷

Disfungsi endotel merupakan kelainan dini timbulnya aterosklerosis,⁴⁸ DM dapat menyebabkan disfungsi endotel dan selanjutnya menimbulkan aterosklerosis. Beberapa penyebab yang dapat menimbulkan disfungsi endotel antara lain yaitu : hiperglikemia, peningkatan FFA, dan resistensi insulin.⁴⁷

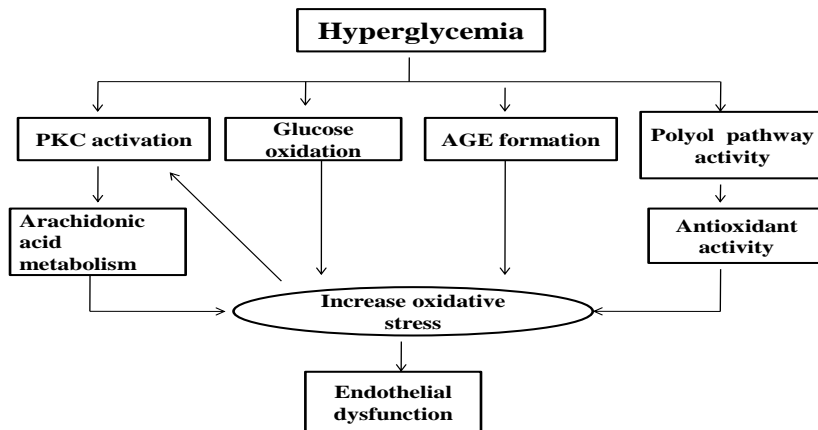
2.1.1.1. Hiperglikemia

Hiperglikemia melatarbelakangi individu dalam perkembangan terjadinya komplikasi makrovaskuler diabetik. Patogenesis diawali oleh abnormalitas biokimiawi yang berhubungan dengan hiperglikemia.⁴⁹ Hiperglikemia akan merusak sel yang tidak mampu membatasi pemasukan glukosa ke dalam sel. Suasana hiperglikemia (misalnya sel endotel dan mesangial) menyebabkan kerusakan ekstrasel dan intrasel jaringan kardiovaskuler tetapi kerusakan intrasel lebih besar dibandingkan dengan ekstrasel. Mekanisme ekstrasel disebabkan reaksi glikasi nonenzimatik molekul ekstrasel dan *advanced glycation end products* (AGEs) yang dihasilkan oleh reaksi produk glikasi, selanjutnya akan berkaitan dengan reseptor AGEs pada permukaan sel dan interaksi ini menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui *nikotinamid adenin dinukleotid fosfat* (NADPH) oksidase. Hiperglikemia pada jaringan kardiovaskuler menyebabkan pemasukan glukosa ke intrasel tidak tergantung insulin. Peninggian glukosa di sitosol (hiperglikosolia), superoksida intrasel dan mediator stres oksidatif mempunyai peranan penting pada komplikasi diabetik.⁴⁷ Hiperglikemia juga dapat meningkatkan autooksidasi dan radikal bebas melalui proses stres oksidatif yang dapat menyebabkan disfungsi endotel sebagai awal proses aterosklerosis selanjutnya.⁵⁰

Hiperglikemia, stres oksidatif dan AGEs akan mempercepat perkembangan DM. *Collagen-linked AGEs* menangkap protein plasma, menghentikan aktivitas *nitric oxide* (NO) dan berinteraksi dengan reseptor modulator dalam jumlah besar. LDL

yang berada di plasma, menyebabkan AGEs melakukan reaksi oksidasi membentuk *oxidized* LDL, berakumulasi di endotel, difagosit mononuklear sehingga memudahkan terjadinya disfungsi vaskuler.⁵¹ AGEs di intra dan intermolekul juga dapat *cross-link* dengan matrik protein di dinding pembuluh darah sehingga meningkatkan kekakuan. Lipoprotein terperangkap dalam dinding arteri dan mengganggu pembersihannya. Peningkatan deposit AGEs berkorelasi dengan tingkat ateroma dan plak aterosklerosis.⁵²

Empat mekanisme hiperglikemia yang dapat disimpulkan menyebabkan perubahan hemostasis biokimiawi sel kardiovaskuler dan menimbulkan komplikasi vaskuler yaitu (1) *polyol pathway*, (2) AGEs atau *receptor for advanced glycation end products* (RAGE), (3) aktivasi protein kinase C (PKC) dan (4) peninggian *hexosamine* (gambar 1). Keempat mekanisme tersebut mempunyai kesamaan produksi superoksida berlebihan di mitokondria, menyebabkan sensitisasi dan akselerasi kelainan vaskuler sehingga menimbulkan kerusakan sel melalui stres oksidatif. Pergeseran produk ROS dari NO menjadi anion superoksida yang merupakan sumber utama stres oksidatif vaskuler pada DM.^{2,47,53,54}



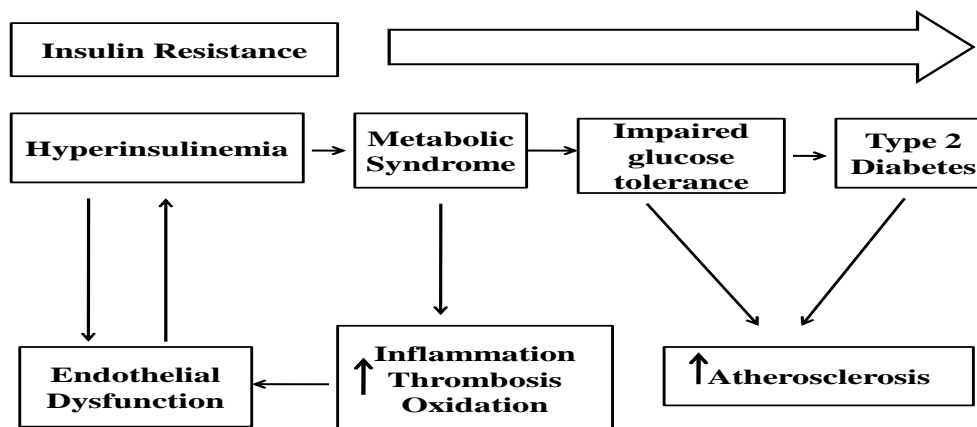
Gambar 1. Patofisiologi hiperglikemia yang diinduksi disfungsi endotel
 Sumber : Hadi *et al.*⁵¹

2.1.1.2 Peningkatan FFA

Peningkatan FFA pada penderita diabetes disebabkan proses lipolisis yang berlebihan dari jaringan adiposa dan penurunan *uptake* oleh sel jaringan terutama otot skeletal.^{50,55} FFA dapat mengganggu fungsi endotel melalui beberapa mekanisme yaitu peningkatan produksi radikal bebas, aktivasi PKC, dan eksaserbasi dislipidemia. Peningkatan konsentrasi FFA akan mengaktifkan PKC dan mengurangi reseptor insulin yang berhubungan dengan *phosphatidylinositol-3 kinase activity* dan penurunan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS). Hati akan merespon FFA dengan meningkatkan produksi LDL dan sintesis kolesterol ester. Peningkatan produksi trigliserid kaya protein dan berkurangnya klirens lipoprotein lipase (LpL) akan menghasilkan hipertrigliseridemia, yang khas pada diabetes.⁵⁵

2.1.1.3 Resistensi insulin

Resistensi insulin yang menyertai DM tipe 2 lebih meningkatkan terjadinya disfungsi endotel yang merupakan kelainan paling dini aterosklerosis. Resistensi insulin berhubungan dengan beberapa mekanisme termasuk gangguan sinyal antara insulin dan produk NO, juga stres oksidatif, endotelin, renin angiotensin dan sekresi hormon dan sitokin di jaringan adiposa. Perkembangan DM tipe 2 dapat mengalami kemunduran progresif dari toleransi glukosa yang lama. Obesitas dan resistensi insulin dalam beberapa tahun menunjukkan abnormalitas hipertensi, dislipidemia, DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler. Hubungan antara hiperinsulinemia, resistensi insulin sampai disfungsi endotel merupakan hubungan yang berkelanjutan dalam terjadinya aterosklerosis (gambar 2).⁵¹



Gambar 2. Disfungsi endotel berkaitan dengan perkembangan resistensi insulin.

Sumber : Hadi *et al*⁵¹

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tahun 1998 menyebutkan hiperglikemia bukan merupakan faktor determinan mayor untuk

komplikasi makrovaskuler diabetik. *The San Antonio Heart Study* menunjukkan resistensi insulin berat meningkatkan risiko kardiovaskuler 2-5 kali dan bila diadakan penyesuaian 11 faktor risiko termasuk LDL, HDL, TG, tekanan darah sistolik dan merokok maka responden dengan resistensi insulin terdapat peningkatan 2 kali risiko kardiovaskuler.⁴⁷

Risiko PJK pada resistensi insulin dan DM tipe 2 sering dihubungkan dengan dislipidemia (hipertriglisemida, rendahnya HDL, sd-LDL), abnormalitas profil lipid dan berlanjut dengan produksi berlebih dari apolipoprotein B yang berisi partikel VLDL, akan meningkatkan insulin dan FFA dalam sirkulasi.⁵⁶ Keadaan ini menyebabkan peninggian pemasukan FFA dari jaringan adiposa ke sel endotel. Peninggian pemasukan FFA menyebabkan peningkatan oksidasi FFA oleh mitokondria, peningkatan produksi ROS hingga terjadi stres oksidatif. Hiperglikemia dan gangguan metabolik serta hormonal pada DM tipe 2 sering diasosiasikan dengan resistensi insulin yang dapat menyebabkan disfungsi endotel.⁴⁷

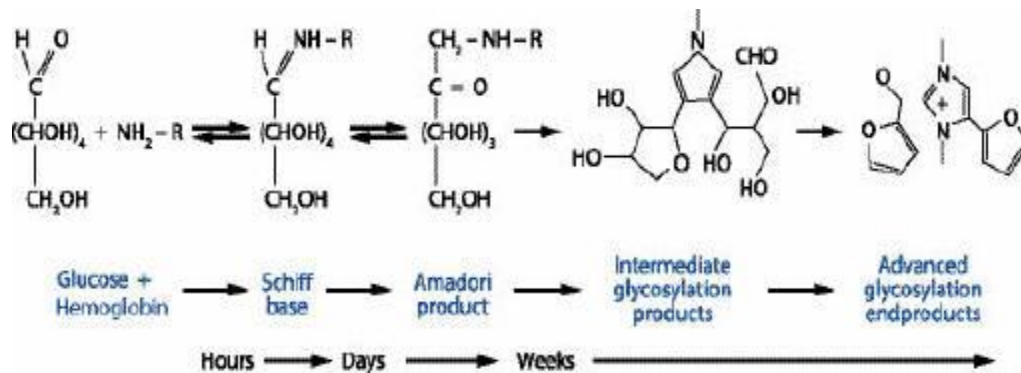
2.2. HbA1C

HbA1C atau A1C adalah komponen utama dari hemoglobin terglukosilasi, suatu bentuk ikatan nonenzimatik karbohidrat dengan hemoglobin yang menggambarkan kondisi glukosa darah berupa kadar glukosa darah selama 2-3 bulan.^{57,58}

2.2.1. Struktur dan pembentukan HbA1C

Hemoglobin A (HbA) jumlahnya 91-95 % dari jumlah hemoglobin total. Molekul glukosa berikatan dengan HbA1 yang merupakan bagian dari hemoglobin A. Proses pengikatan ini disebut glikosilasi atau hemoglobin terglykosilasi atau hemoglobin A1.⁵⁹ HbA1 terdiri dari 3 fraksi yaitu HbA1A, HbA1B dan HbA1C, fraksi yang terakhir menempati 60 % dari keseluruhan glukosa.^{26,60} HbA1C merupakan ikatan antara glukosa dengan hemoglobin sedangkan fraksi-fraksi yang lain merupakan ikatan antara hemoglobin dengan heksosa. Hemoglobin glikosilasi terbentuk pasca translasi yang berlangsung lambat, terus menerus dan tidak dipengaruhi oleh enzim sepanjang masa hidup eritrosit.^{57,60}

HbA1C terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada asam amino valin di ujung rantai beta dari globulin Hb dewasa normal. Pengikatan ini terjadi dalam 2 tahap. Tahap pertama terjadi ikatan kovalen aldimin berupa basa *schiff* yang bersifat labil, tahap kedua terjadi penyusunan kembali secara amadori menjadi bentuk ketamin yang stabil.^{57,61-63} Tahap pertama berlangsung sebentar dan segera kembali ke normoglikemia dan ikatan tersebut akan terurai kembali, sedangkan tahap ke dua terjadi apabila hiperglikemia berlangsung lama, maka ikatan tersebut bersifat stabil dan menetap sebagai HbA1C. Hiperglikemia yang berlanjut terus, maka akan terbentuk AGEs yang dapat menyebabkan perubahan jaringan dan vaskuler (gambar 3).⁵³



Gambar 3. Reaksi pembentukan ikatan glukosa dengan hemoglobin.
 Sumber : Aronson *et al*⁵³

2.2.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar HbA1C

2.2.2.1 Hemoglobin

HbA1C merupakan bagian dari hemoglobin, setiap perubahan masa hidup, jumlah dan susunan eritrosit mempengaruhi kadar HbA1C. Kasus-kasus keadaan yang dapat dipengaruhi pemeriksaan HbA1C antara lain : kehilangan darah akut, kronis, anemia hemolitik, hemoglobin varian, ureum, kehamilan, anemia akibat defisiensi besi dan vitamin B12,^{62,64} vitamin C, E, umur eritrosit yang pendek , anemia aplastik,⁶¹ sikle sel anemia, obat dan alkohol.⁶⁵

Hemoglobin varian (terutama HbS, HbE, HbC, HbD dan HbF yang meningkat) dan beberapa kondisi seperti leukemia, anemia atau keturunan dari hemoglobin fetus dapat merubah kelangsungan hidup eritrosit. Anemia karena defisiensi besi sering dikaitkan dengan tingginya kadar HbA1C, hal ini dikarenakan pada pasien defisiensi besi, kadar *malondialdehyde* tinggi sehingga menyebabkan glikasi hemoglobin meningkat.¹⁹ Alasan lain pada anemia defisiensi besi karena terjadi

perubahan konfigurasi tiga dimensi dari Hb sehingga dapat meningkatkan glikosilasi dari N-terminal valin yang menyebabkan peningkatan HbA1Cn.⁶⁶ Penelitian tahun 2012 mengamati kadar HbA1C meningkat pada anemia besi dan menurun setelah pemberian terapi besi. Mekanisme peningkatan HbA1C ini tidak diketahui dengan jelas, diduga karena struktur molekul hemoglobin berubah dan terjadi glikosilasi dari rantai globulin lebih mudah. Penelitian Sluiter *et al* mencoba menjelaskan pembentukan glikosilasi Hb merupakan proses *irreversible* dan kadar HbA1C dalam eritrosit meningkat sesuai dengan umur eritrosit. Eritrosit muda (retikulosit) yang ditemukan pada anemia besi setelah diterapi kadar HbA1C menurun. Namun, jika anemia defisiensi besi berlangsung lama dan persisten maka produksi eritrosit akan berkurang, tidak hanya anemia tetapi juga umur rata-rata eritrosit lebih panjang dan sirkulasi lebih lama sehingga kadar HbA1C meningkat.⁶⁴

Kehamilan juga dapat meningkatkan kadar HbA1C, pada penelitian Hasimoto *et al* bahwa anemia ibu hamil disebabkan karena anemia defisiensi besi dan bukan kehamilannya.²⁰ Anemia karena defisiensi B12, rata-rata hidup sel eritrosit menurun, kemungkinan kecil karena hemolitik dan mempengaruhi kematangan eritrosit.⁶⁴

2.2.2.2 Metode pemeriksaan HbA1C

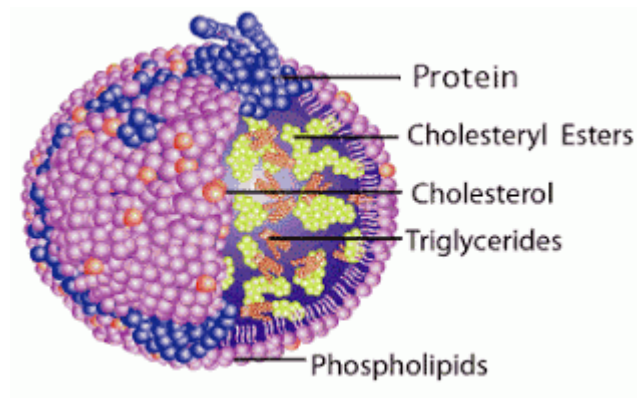
Pemeriksaan HbA1C dari segi metode mempunyai kelebihan dan keterbatasan, dan dapat dibedakan berdasarkan prinsip pemeriksaan yaitu berdasarkan : pertama sifat fisik/kimia/muatan listrik (*kromatografi cation ion-exchange*,

elektroforesis, isoelectric focusing, kromatografi affinity), kedua struktur susunan asam amino (*immunoassay*) dan ketiga reaksi enzimatik. Metode kedua dan ketiga dapat digolongkan dalam cara fotometris sesuai dengan alat analiser yang dipergunakan. Ketiga prinsip tersebut dianjurkan memiliki presisi dan akurasi yang tinggi, dan dari kesepakatan dianjurkan merujuk ke bahan rujukan *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)*.⁶⁷ Metode pada penelitian ini menggunakan metoda *high performance liquid chromatography (HPLC)* mempunyai keuntungan nilai presisi yang tinggi tetapi spesifitasnya rendah karena pemeriksaannya dipengaruhi adanya Hb varian, juga ikterik (> 20 mg/dL), lipemik (>5680 mg/dL), HbF (>10%), A1C labil (>4%) dan *carbamyated Hb* (>3,5%).⁶⁸ Selain itu metode HPLC dengan tepat dapat mengidentifikasi Hb varian juga dapat menunjukkan penurunan jumlah Hb A, sedangkan metode lain tidak dapat mendeteksi Hb varian dan koefisiensinya variasinya tinggi.⁶⁹

Hasil pemeriksaan kadar HbA1C agar dapat ditafsirkan dengan baik, selain perlu memisahkan bentuk labilnya, keadaan yang akan mempengaruhi kadarnya (hemoglobinopati), peningkatan retikulosit (perdarahan, hemolisis), splenektomi dan kegagalan ginjal. Pengaruh obat-obatan terhadap HbA1C sampai sekarang belum diketahui/belum ada laporan.⁵⁷

2.3. TG

Dalam tubuh kita ditemukan tiga jenis lipid, yaitu kolesterol, TG dan fosfolipid. Senyawa lipid dengan apoprotein (protein yang dapat melarutkan lipid dalam lemak) akan membentuk lipoprotein. Setiap lipoprotein terdiri atas kolesterol, TG, fosfolipid dan apoprotein (gambar 4). Lipoprotein dibedakan dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein, maka di dalam tubuh dibedakan enam jenis lipoprotein yaitu HDL, LDL, IDL (*Intermediate-density lipoprotein*) VLDL, kilomikron dan lipoprotein kecil (Lp(a)).⁷⁰



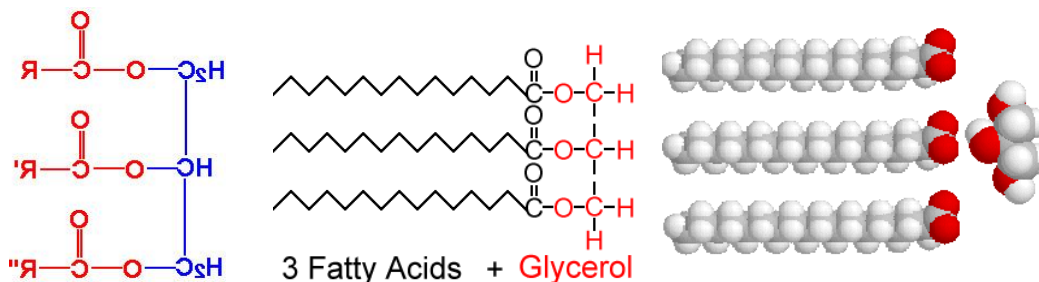
Gambar 4. Struktur lipoprotein.

Sumber : <http://anonim>⁷¹

TG merupakan lemak darah yang dibentuk oleh esterifikasi gliserol, berfungsi sebagai sumber energi dan disimpan di jaringan adiposit. TG yang tinggi terlihat pada serum seperti susu atau krim.⁷²

2.3.1. Struktur TG

Gliserida netral adalah ester antara asam lemak dengan gliserol. Gliserol yang berikatan dengan 1 asam lemak disebut monogliserida, berikatan dengan 2 asam lemak disebut digliserida dan jika berikatan dengan 3 asam lemak dinamakan **TG** (gambar 5).⁷³



Gambar 5. *Unsaturated* TG, bagian kiri gliserol, bagian kanan atas sampai bawah: *palmitic acid*, *oleic acid* dan *alpha linolenic acid*. Rumus kimia : $C_{55}H_{98}O_6$.
Sumber : Nugroho⁷³

2.3.2 Sintesis pembentukan TG

Metabolisme lipoprotein ada tiga jalur yaitu jalur pertama metabolisme eksogen, kedua endogen, dan yang ke tiga jalur *reserve cholesterol transport*. Jalur pertama merupakan jalur metabolisme TG, kedua LDL, sedangkan jalur ke dua dan ke tiga LDL dan HDL.⁷⁰

Lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. TG dan kolesterol dalam usus halus akan di serap dalam enterosit mukosa usus halus. TG akan diserap sebagai FFA sedang kolesterol sebagai

kolesterol. Di dalam usus halus FFA akan di ubah lagi menjadi TG, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.⁷⁰

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus akan masuk dalam aliran darah. TG dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim LpL yang berasal dari endotel menjadi FFA (FFA = *non-esterified fatty acid* (NEFA)). FFA dapat disimpan sebagai TG kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan TG hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar TG akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.⁷⁰

2.3.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi TG

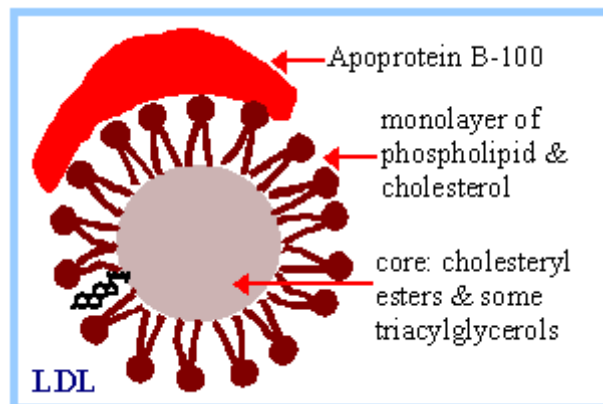
Beberapa hal yang dapat mempengaruhi tinggi rendahnya TG yaitu latihan fisik, *strees*, diet lemak, diet tinggi karbohidrat, alkohol dan obat-obatan yang dapat meningkatkan (kontrasepsi oral, estrogen) atau menurunkan kadar lipoprotein (asam askorbat, klofibrat, fenformin, metformin). Beberapa penyakit tertentu yang dapat meningkatkan TG antara lain kelainan tiroid, malnutrisi, hipertensi, sindroma nefrotik, penyakit autoimun, obesitas, familial hiperlipidemia dan sebagainya.⁵⁹

2.4. LDL

LDL dapat dibedakan dalam 2 subpopulasi utama yaitu LDL besar dengan densitas berkisar 1.02-1.03 gr/ml, berdiameter 25,5-28,0 nm dinamakan tipe fenotip A, dan LDL yang kecil dan sangat padat dengan densitas 1.04-1.06 gr/ml diameter 22,0-25,5 dinamakan tipe fenotip B yang dianggap lebih aterogenik. Tipe fenotip B bersama dengan kadar rendah kolesterol HDL dan kadar tinggi TG merupakan *triad* dislipidemia aterogenik yang dijumpai pada DM.⁵⁰

2.4.1. Struktur LDL

LDL tersusun oleh lapisan *hydrophilic surface* dari fosfolipid, kolesterol bebas dan *hepatically-derived apo B100* untuk kestabilan partikel LDL. Bagian inti tersusun oleh kolesterol ester, TG dengan FA di ekor dari fosfolipid (gambar 6).⁷⁴



Gambar 6. Struktur LDL
Sumber : <https://www.rpi.edu>⁷⁵

2.4.2. Sintesis pembentukan LDL

Tingginya prevalensi hiperkolesterol, hipertrigliserida dan tingginya LDL dan rendahnya HDL pada pasien DM disebabkan karena insulin tidak bekerja baik dan mempengaruhi produksi apolipoprotein di hati. Apolipoprotein meregulasi aktivitas enzim LpL dan kolesterol ester transport protein.⁷⁶

TG dan kolesterol yang disintesis di hati dan diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, TG di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim LPL, dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol.^{70,77} LDL-K selain dibawa ke hati juga ke jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk LDL-K. Sebagian lagi dari LDL-K akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar LDL-K dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL.⁷⁰

Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

- Meningkatnya jumlah sd-LDL seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

Metabolisme lipoprotein pada penderita DM mengalami 3 proses yang merugikan, berhubungan erat terjadi aterosklerosis yaitu:⁷⁸

1. Proses glikosilasi : menyebabkan peningkatan lipoprotein yang terglykosilasi dengan akibat lebih toksik terhadap endotel serta katabolisme lipoprotein menjadi lebih lambat.
2. Proses oksidasi: mengakibatkan peningkatan *oxidized lipoprotein*. Peningkatan kadar lipoprotein peroksida, baik LDL maupun HDL mempermudah rusaknya sel dan terjadinya aterosklerosis. Lipid peroksida pada DM cenderung berlebihan jumlahnya dan akan menghasilkan beberapa *aldehid (malondialdehid)* yang memiliki daya perusak tinggi terhadap sel tubuh.
3. Proses karbamilase : residu lisin apoprotein LDL akan mengalami karbamilasi dan berakibat katabolisme LDL terhambat. Perubahan LDL akan lebih kecil dan padat yang memungkinkan timbulnya aterosklerosis

2.4.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi LDL

Faktor-faktor yang mempengaruhi LDL sama dengan faktor-faktor yang mempengaruhi TG (hal 24).

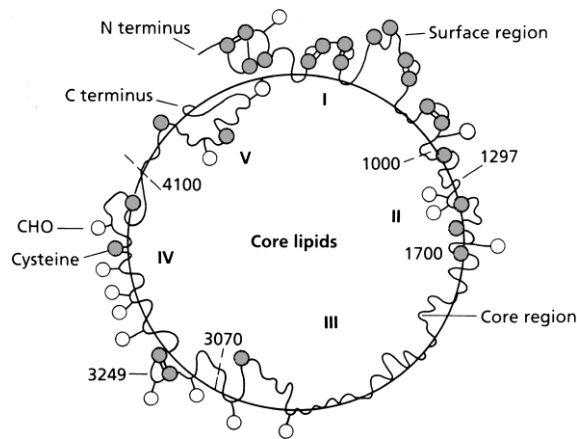
2.5. Apolipoprotein B

Apo B 100 terdiri dari : Beta-Lp, apo B100, apo LDL, merupakan komponen protein terpenting aterogenik pada LDL, VLDL, IDL, Lp(a), jumlah kecil pada kilomikrones (HM)^{37,79} dan kilomikron. Sekresi protein apo B 100 di hati, disintesis di membran ribosom dan translasi di membran retikulum endoplasmik (RE). Lipoprotein yang berisi apo B merupakan pertemuan dari proses kompleks dengan 2 langkah. Lipoprotein yang baru, pertama terbentuk di dalam RE kasar dan mengalami maturasi di RE halus atau di golgi. Regulasi sekresi di hati terutama post-translasi dan secara cepat dan efisien didegradasi oleh sistem protease.⁸⁰ Setiap lipoprotein tersebut mempunyai satu molekul apo B. Kadar apo B merefleksikan jumlah partikel yang aterogenik.^{37,81} Apo B terdiri dari apo B 100 dan apo B 48. Apo B 100 merupakan ligan reseptor LDL-K makromolekuler dan disintesis di hati. Apo B 100 berisi 43% α helik, 21% β -bonds, 16% β -spiral dan 20% struktur campuran. Masa molekul apo B 100 adalah 540.000 dalton, α helik mempunyai fungsi metabolik untuk *assembly* dan sekresi VLDL dari hati, dan sebagai ligan untuk reseptor LDL (LDLr).^{70,79} Apo B 100 secara langsung berdampak dalam perkembangan aterosklerosis. Gen dari apo B menempati kromatin pendek pada kromosom ke 2

(2r33r-r24). Protein apo B menggambarkan *polymorphism* dan mutasi apo B 100 berupa tingginya kadar kolesterol.⁷⁹

2.5.1. Struktur apo B

Apo B 100 tersusun dari α helix dan β strands dengan nomenklatur NH₃- α 1- β 1- α 2- β 2- α 3-COOH (gambar 7).



Gambar 7. Struktur apo B pada permukaan LDL.
Sumber: Segrest *et al.*⁸²

2.5.2. Metabolisme apo B

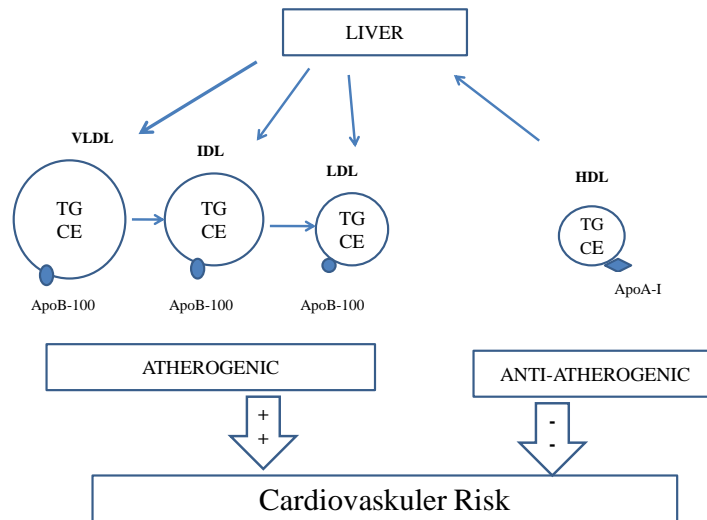
Sekresi apo B tergantung ketersediaan asam lemak sebagai prekursor TG dan menjadi penentu utama sekresi apo B sebagai bagian dari VLDL, IDL dan LDL. Sel HepG2 dalam sel hepatoma, sekresi apo B didominasi oleh LDL. Apo B pada VLDL bervariasi tergantung pada ukuran, kepadatan, kadar lemak yang mempengaruhi ketersediaan TG dan kolesterol. Sekresi apo B dipengaruhi oleh kelainan congenital,

metabolisme apolipoprotein dan nutrisi dari makanan. Sekresi apo B akan meningkat pada keadaan hipertrigliserida sebagai penentu VLDL.⁸³ Apo B digunakan untuk absorpsi kolesterol yang berasal dari hati dan diluar hati dengan bantuan reseptor B dan E yang diambil dari TG di hati.⁷⁹

Apo B mempunyai 2 jalur degradasi yaitu jalur degradasi proteasomal dan nonproteasomal, masing-masing tipe degradasi diatur lebih dari satu faktor metabolik. Jalur degradasi proteasomal, menurut Fisher dan Ginsberg, pertama dimulai putaran keluar sisi RE untuk bereaksi dengan protein. Rangkaian *N-terminal* berdekatan dengan membran RE dan translokasi. Putaran ke luar dan degradasi dapat meningkatkan biosintesis TG. Jalur degradasi nonproteasomal, menurut Fisher *et al* degradasi posttranslasi apo B terjadi dengan mekanisme yang tidak diketahui sebelumnya di kompartemen terpisah dari RE kasar (*post endoplasmic reticulum presecretory proteolysis=PERPP*). PERPP menghancurkan sampai 90% apo B yang baru di sintesis, juga dapat menginduksi agregasi lipoprotein yang berisi apo B.⁸⁴

Metabolisme apo B terjadi pada permukaan sel endotel. TG dalam inti kilomikron dan VLDL dihidrolisis oleh LPL menghasilkan kilomikron dan VLDL *remnant*. Kilomikron *remnant* dikeluarkan dengan cepat oleh apo E dengan LDLr. VLDL *remnant* adalah derivat dari hidrolisis TG pada VLDL yang disekresi langsung dari hati. Akhir dari kaskade lipolisis, TG dihidrolisis menghasilkan IDL dengan bantuan LPL. IDL akan mengalami 2 peristiwa yaitu akan hilang dalam darah oleh apo E dengan mengikat LDLr pada permukaan hati dan IDL dikonversi enzim HL ke

dalam LDL kaya kolesterol ester.^{37,85} Apo B ini merupakan komponen utama pengikat LDL. Masing-masing LDL membawa satu molekul apo B, oleh karena itu kadar apo B dalam darah merefleksikan jumlah partikel aterogenik (Gambar 8).³⁷



Gambar 8. Jalur metabolisme lipoprotein dan apolipoprotein.
Sumber : Chan *et al*³⁷

Menurut Williams *et al* degradasi apo B sesudah sekresi invitro, lapisan tidak bergerak yang mengandung air berasal dari lipoprotein yang mengandung apo B keluar dari membran plasma untuk diambil LDLr. Secara keseluruhan penelitian yang dilakukan pada tikus dan manusia tidak selalu menunjukkan hubungan antara aktivitas LDLr dengan sekresi apo B.⁸⁴

2.5.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi apoprotein B 100

Peningkatan kadar apo B dihubungkan dengan peningkatan CAD. Peningkatan dapat disebabkan oleh hiperlipoproteinemia, genetik, sindroma nefrotik, kehamilan,

obstruksi empedu, hemodialisis, merokok dan obat-obatan. Penurunan dapat disebabkan oleh gangguan hati, olahraga, infeksi dan obat-obatan.⁸⁶ Penggunaan diuretik atau β bloker, terapi kortikosteroid, cyclosporine (CsA) dan pasien gagal ginjal.⁷⁹

2.6 Hubungan HbA1C dengan TG, LDL dan apo B pada DM dengan komplikasi PJK

2.6.1 Hubungan HbA1C dengan TG pada DM dengan komplikasi PJK

Resistensi insulin pada DM2 memiliki beberapa efek pada metabolisme lemak. Keadaan resistensi insulin, hormon sensitif lipase di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis TG di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan FFA yang berlebihan. FFA akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk TG. Di hati FFA akan kembali menjadi TG kembali dan menjadi bagian dari VLDL. VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya dengan TG. (Thevenod, 2008).⁸⁷ Penelitian Mostaza *et al* menemukan pasien dengan hipertrigliserida primer memiliki tingkat *turnover* tinggi asam lemak *nonesterified* tidak tergantung pada kandungan lemak tubuh dan obesitas tetapi ditunjukkan dengan adanya resisten insulin di jaringan adiposa. Peningkatan sekresi asam lemak *nonesterified* oleh jaringan adiposa, memacu asam lemak berlebih pada hati untuk sintesis TG.⁸⁸

Kadar TG yang tinggi pada DM karena hiperglikemia merupakan manifestasi gangguan metabolisme karbohidrat, apabila tidak tertanggulangi, maka segera diikuti gangguan metabolisme lemak atau dislipidemia. Dislipidemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar TG dan kolesterol yang disebabkan oleh diabetes terutama diabetes tidak terkontrol.⁸⁷

Diabetik dislipidemia dihubungkan dengan peningkatan kolesterol TG, LDL dan penurunan HDL. Hipertrigliserida merupakan perubahan lipoprotein pada DM tipe 2. Perubahan tersebut disebabkan hiperglikemia dan resistensi insulin sehingga (1) produksi berlebih VLDL TG (2) pembersihan tidak sempurna VLDL TG (3) penurunan aktivitas LpL dan (4) penurunan produksi apo B. Perubahan komposisi VLDL akan meningkatkan proporsi kolesterol dan aterosclerosis.²⁶

2.6.2 Hubungan HbA1C dengan LDL pada DM dengan komplikasi PJK

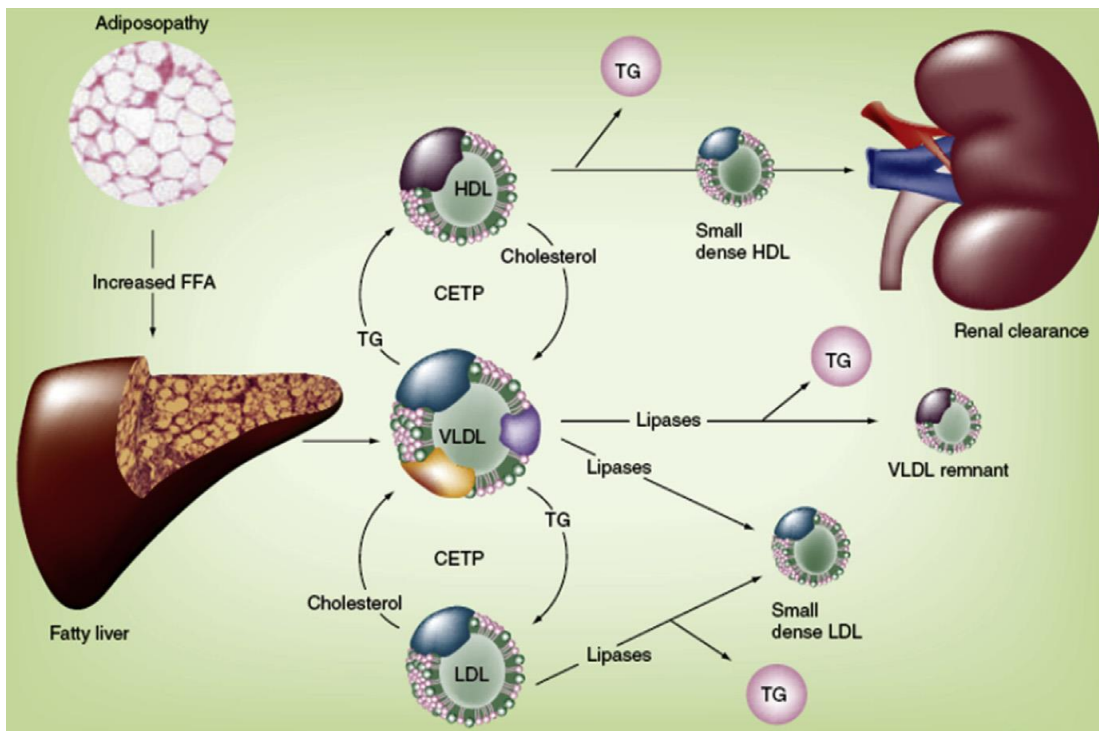
LDL adalah lipoprotein densitas rendah. Banyak mekanisme mengkaitkan hiperglikemia dengan LDL. Hiperglikemia berkaitan dengan kadar glukosa darah. Pengukuran rerata kadar glukosa darah dapat diukur kadarnya dengan HbA1C dengan proses *glikosilasi nonenzimatik*. Proses tersebut terjadi perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim,⁸⁹ dan apabila hiperglikemia berlanjut terus maka akan terbentuk AGEs yang dapat menyebabkan perubahan jaringan dan vaskuler.^{53,6} AGEs secara langsung dapat mengganggu fungsi sel endotel dan mempercepat proses aterosklerosis.⁴² Produk

AGEs terus menumpuk di pembuluh darah. AGEs memiliki sejumlah sifat kimiawi dan biologi berpotensi patogenik. Pembentukan AGEs pada protein, seperti kolagen menyebabkan pembentukan ikatan silang antara polipeptida. Hal ini kemudian dapat menyebabkan terperangkapnya protein *interstisium* dan plasma yang tidak terglukolasi. Terperangkapnya LDL menyebabkan protein ini tidak dapat keluar dari dinding pembuluh darah dan mendorong pengendapan kolesterol di intima sehingga terjadi percepatan arterogenesis.⁸⁹

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis TG di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan FFA yang berlebihan. FFA akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan TG. Di hati FFA akan menjadi TG kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya akan TG, disebut VLDL kaya TG atau VLDL besar (*enriched triglyceride VLDL = large VLDL*).⁷⁰

Dalam sirkulasi TG yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari LDL-K. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya akan TG tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*). TG yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* (HL), yang biasanya meningkat pada resistensi insulin sehingga menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, yang dikenal dengan

LDL kecil padat sd-LDL. Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi dan sangat aterogenik. TG VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya TG. Kolesterol HDL bentuk tersebut lebih mudah di katabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun (gambar 9). Oleh karena itu pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar TG tinggi, kolesterol-HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotip lipoprotein aterogenik atau *lipid triad*.⁷⁰



Gambar 9. Karakteristik dislipidemia pada DM
 Sumber : Bays HE *et al*¹⁷

Beberapa alasan dislipidemia dan hiperglikemia berhubungan dengan percepatan aterosklerosis. Dua perubahan LDL pada diabetes yaitu glikosilasi dan oksidasi. Ketika kadar glukosa yang tinggi, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan terjadi *downregulasi* sintesis kolesterol. Hal ini akan memudahkan oksidasi LDL untuk mengakumulasi kolesterol, merekrut makrofag sehingga terjadi formasi sel *foam*. LDL *oxidisability* pada DM tipe 2 meningkat. Kemungkinan peningkatan karena produk radikal bebas yang dihubungkan dengan hiperglikemia. LDL *oxidisability* berhubungan dengan *linoleic acid* yang ada di dalam LDL. *Linoleic acid* berhubungan dengan insulin sensitif dan metabolisme asam lemak.⁹⁰ Glukosa darah yang tidak terkontrol dan hiperglikemia pada DM meningkatkan oksidasi lipoprotein di dalam partikel LDL. LDL oksidasi tersebut toksik pada sel endotel dan sel otot polos serta dapat berkontribusi pada proses aterogenesis.²³

HbA1C secara langsung berhubungan dengan kegawatan CAD pada pasien DM. *Receptor advanced glycation end products* (sRAGE) pada DM tipe 2 dengan CAD ditemukan peningkatan yang bermakna sama baik dengan HbA1C dan lipid serum.^{22,31} Hal ini kemungkinan dikarenakan produk AGE mirip dengan produk oksidasi lipid.⁷ Penelitian klinik menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar AGEs dan LDL pada pasien DM dibanding dengan orang normal. Glikosilasi LDL apo B (pada permukaan protein LDL) terjadi sebagian besar pada residu *lysine* dengan *reseptor binding* LDL yang spesifik pada LDLr. Glikosilasi LDL

meningkatkan kadar glukosa dan kadar AGE-ApoB sampai 4 kali lebih tinggi pada pasien DM.⁵³

Resistensi insulin dan beberapa faktor lain yang berhubungan adiposa dapat menyebabkan disfungsi endotel. Hiperglikemia memacu peningkatan produksi radikal bebas, superoksit dan stres oksidatif yang berkontribusi terjadinya aterogenesis. Hiperglikemia juga memunculkan adipokin yang selanjutnya adipokin berhubungan dengan disfungsi endotel. Ditambah dengan kerja insulin yang cacat dalam jaringan adiposa meningkatkan lipolisis dan pelepasan FFA. Peningkatan FFA pada efek metabolik termasuk sekresi insulin abnormal, resistensi insulin, produksi NO menurun, peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL.⁴⁴

Disfungsi endotel disebabkan oleh hiperglikemia, peningkatan FFA dan resistensi insulin sehingga produksi ROS meningkat, sehingga terjadi stres oksidatif dan penurunan NO.^{47,48} Peningkatan stres oksidatif karena hiperglikemia menyebabkan peroksidasi pada membran lipid, protein dan DNA.⁹¹ Peroksidasi LDL pada membran sel akan merusak endotel vaskuler dan potensial menjadi sangat aterogenik.⁵⁰ Tingginya lipid peroksidasi menyebabkan formasi *crosslink* antara molekul asam amino dan LDL. Kadar LDL yang meningkat ditunjukkan dengan adanya penurunan katabolisme LDL, aktivitas CETP dan LpL. Glikosilasi dari lisin pada apo B menyebabkan penghambatan kemampuan LDL berinteraksi dengan LDLr, sehingga kadar LDL dalam plasma tinggi dan mudah terjadi aterosklerosis.⁹²

Peningkatan HbA1C dan dislipidemia merupakan faktor risiko yang sangat tinggi untuk PJK. Kontrol glikemia dapat menurunkan risiko PJK dan diperkirakan penurunan HbA1C 0,2% dapat menurunkan kematian sebesar 10%.²⁶

2.6.3 Hubungan HbA1C dengan apo B pada DM dengan komplikasi PJK

Glukosa dan asam lemak adalah dua sumber energi terbesar dalam tubuh. Penyakit yang menyertai salah satunya adalah perubahan metabolisme. DM dihubungkan dengan gangguan metabolisme glukosa dan dislipidemia. Karakteristik gambaran dislipidemia adalah hipertrigliserida dengan peningkatan VLDL dan kilomikron. DM mempengaruhi metabolisme LDL dengan peningkatan LDL dan secara langsung memindahkan VLDL apo B ke LDL.³⁸ Selain itu resistensi insulin merupakan penyebab utama dalam perkembangan diabetik dislipidemia. Sebagian besar penyebabnya adalah peningkatan pelepasan FFA dari adiposa. Peningkatan FFA yang masuk di hati merangsang pembentukan TG, apo B dan VLDL-K.¹² Apo B berinteraksi dengan LDLr dan proteoglikan memudahkan terjadinya aterosklerosis. Interaksi dengan proteoglikan akan mengendapkan lipoprotein yang berada di dinding arteri sehingga memungkinkan lipoprotein yang mengandung apo B diambil oleh makrofag menghasilkan sel busa.⁸²

DM memudahkan terjadinya sd-LDL, LDL yang berisi apo B 100 masuk ke dalam sel dengan terikat pada LDLr. Setelah LDL diambil oleh LDLr, ester kolesterol dihidrolisis lisosom menghasilkan kolesterol bebas. Peningkatan kolesterol

menghambat pelepasan proteolitik dengan menghambat *sterol regulatory element binding protein* (SREBP). SREBP meningkatkan transkripsi reseptor gen LDL dan gen *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A* (HMG CoA) reduktase, akibatnya terjadi peningkatan kolesterol dalam sel, menghambat pelepasan SREBP, *downregulates* sintesis LDLr dan biosintesis kolesterol. Seiring dengan peningkatan LDL dalam darah akan lebih mudah masuk ke dalam pembuluh darah melalui endothelium dan modifikasi oksidasi LDL. LDL yang teroksidasi akan diambil oleh *scavenger reseptor*, SRA dan CD36 pada permukaan makrofag. Masuknya LDL melalui jalur *scavenger* dan tidak seperti jalur reseptor akan mengakibatkan penyimpanan ester dalam makrofag memudahkan pembentukan sel busa, peradangan dan aterogenesis. Sd-LDL lebih aterogenik oleh karena lebih lambat diambil LDLr dan memiliki kecenderungan lebih besar pada jalur *scavenger reseptor*. Sd-LDL mudah berinteraksi dengan proteoglikan di dinding pembuluh darah dan lebih rentan terhadap oksidasi.⁸⁵

Selain itu produk dari glikasi (AGEs) berkontribusi pada profil lipoprotein abnormal dan peningkatan penyakit kardiovaskuler pada pasien DM. AGEs mencegah terjadinya pengikatan apo B yang ada di LDL dengan LDLr untuk masuk ke dalam sel. Diduga modifikasi AGEs di satu lokasi apo B, hampir 1800 residu dari apo B terikat LDLr cukup menginduksi perubahan konformasi apo B untuk mencegah terikatnya LDLr. Residu apo B merupakan dasar untuk mengikat LDLr. Hasil awal dapat disimpulkan bahwa modifikasi kimia arginin dan lisin di dalam apo

B dapat mencegah pengikatan LDL ke LDLr. Residu lisin merupakan target utama dari AGEs, mekanisme tersebut dapat merespon ketidakmampuan LDL untuk mengikat LDLr. Penelitian tersebut didukung oleh penelitian tahun 2008 yang menggunakan 29 *anti-human apo B mAbs* untuk mengidentifikasi lokasi potensial apo B secara *in vitro*.⁹³