

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Data umum

Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini laki-laki lebih banyak daripada perempuan, laki-laki sebanyak 53,3%, perempuan 46,7% dengan rerata usia laki-laki 55,38 tahun dan rerata usia perempuan 55,43 tahun. Data ini sesuai dengan penelitian Yuliani *et al*, tahun 2004, penelitian Khan *et al* tahun 2007, penelitian Tarcin *et al*, tahun 2012,^{97,98} Perempuan pada penelitian ini usia rata-rata 55,43 tahun, dimana perempuan tersebut memasuki usia menopause sehingga estrogen endogen yang bersifat protektif tidak lagi berfungsi dengan baik. Insiden PJK pada perempuan dengan cepat meningkat dan sebanding dengan laki-laki.⁹⁷ Selain itu perempuan menopause sering terjadi disfungsi hormonal terkait dengan defisiensi estrogen, menyebabkan disregulasi metabolisme.⁹⁹

Tigapuluh sampel yang diperiksa rerata pemeriksaan kadar HbA1C 8,72%, rerata kadar TG 182,54 mg/dl, rerata kadar LDL 110,64 mg/dl dan rerata kadar apo B 111,88 mg/dl. Pengendalian DM menurut PERKENI hasil pemeriksaan TG, LDL dan apo B pada penelitian ini, HbA1C < 7% menunjukkan rerata kadar TG 117,33 mg/dl, LDL 91,33 mg/dl dan apo B 85,65 mg/dl, sedangkan HbA1C ≥ 7% kadar TG 198,85 mg/dl, LDL 115,47 mg/dl dan apo B 118,43 mg/dl. Hal tersebut menandakan responden adalah penderita DM yang tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah sehingga mudah untuk terjadinya komplikasi kardiovaskuler.

Glukosa dan asam lemak adalah dua sumber energi terbesar dalam tubuh. Gangguan dari salah satu tersebut akan mempengaruhi metabolisme lainnya. DM dihubungkan dengan gangguan metabolisme glukosa dan dislipidemia. Gambaran karakteristik dislipidemia pada DM adalah hipertrigliserida, peningkatan LDL dan penurunan HDL.³⁸ Abnormalitas profil lipid akan berlanjut dengan produksi berlebih dari apo B. Produksi apo B di hati adalah utama post translasi dan adanya peningkatan insulin dan FFA dalam sirkulasi. Kemungkinan berasal dari lipolisis jaringan adiposa. Bagian regulasi post translasi karena peningkatan insulin dan FFA dimediasi di mikrosom, gliserida mentransfer protein agar mengkatalisis lipid ke apo B dan penurunan tidak tergantung dari penghancuran apo B.⁵⁶

Penelitian ini didukung oleh penelitian Prabhavathi *et al* tahun 2014 bahwa pasien DM dengan kontrol glukosa rendah berhubungan dengan tingginya kadar TG dan LDL.⁹² Penelitian lain yang sama adalah penelitian Singh *et al* tahun 2011 bahwa nilai rata-rata pada pasien DM profil lipid lebih tinggi.¹⁰⁰ Perubahan yang terjadi pada dislipidemia DM meliputi perubahan kuantitatif dan kualitatif. Perubahan kuantitatif yaitu peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL, hal ini dikarenakan peningkatan aktivitas HL dan penurunan pembersihan LDL. Perubahan kualitatif termasuk ukuran lipid, non enzimatis glikosilasi LDL dan rentannya LDL-K dari peroksidasi.^{12,92}

6.2. Hubungan HbA1C dengan TG, LDL dan apo B pada penderita DM dengan PJK

A. Hubungan HbA1C dengan TG pada penderita DM dengan PJK

Hasil uji korelasi *Pearson* yang didapatkan dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan TG menunjukkan hubungan positif sedang $r = 0.362$ dengan tingkat kemaknaan $p = 0,025$, semakin tinggi kadar HbA1C akan semakin tinggi kadar TG. Penelitian ini didukung oleh penelitian Meenu *et al* tahun 2010, penelitian Vinodmahato *et al* tahun 2011 bahwa terdapat hubungan positif sedang antara HbA1C dengan TG, LDL dan VLDL. Pengaruh insulin terhadap produksi apolipoprotein di hati yang meregulasi aktivitas enzim LpL dan CETP dapat menyebabkan dislipidemia pada DM. Selain itu defisiensi insulin juga dapat menurunkan aktivitas HL dan produksi aktivitas lipoprotein lipase.^{41,101} Penelitian Pushparaj *et al* tahun 2014 menyatakan terdapat hubungan yang kuat antara HbA1C dengan TG ($r=0,504$, $p<0.001$). Defisiensi insulin meningkatkan lipolisis di jaringan adiposa dan meningkatkan pelepasan FFA. Rendahnya penggunaan insulin akan menurunkan aktivitas enzim LpL dan HL dengan akibat terjadi peningkatan LDL dan *remnant* lipoprotein. CETP menukar TG dari VLDL dengan *cholesteryl ester* dari LDL-K dan LDL dihidrolisis HL menghasilkan sd-LDL. Peningkatan TG dan rendahnya HDL dilaporkan juga oleh *Framingham Heart Study* dan UKPDS.¹⁸ Penelitian Samathy *et al* tahun 2012 terdapat hubungan positif lemah dengan $r=0,189$, hubungan positif antara HbA1C dengan TG dan parameter lipid lain menunjukkan pentingnya kontrol glikemia dalam mengontrol dislipidemia. HbA1C merupakan *gold standard* dari kontrol

glikemia, dimana kadar HbA1C $\leq 7.0\%$ dapat menurunkan risiko komplikasi jantung koroner.¹⁰² Penelitian Momin *et al* tahun 2013 menunjukkan hasil penelitian HbA1C dan kadar glukosa pada pasien DM mempunyai hubungan positif dengan total kolesterol, TG, LDL-K, VLDL dan rasio total kolesterol/HDL-K. Abnormalitas lipid pada DM mudah berkembang ke arah CHD dan komplikasi aterosklerosis. Hiperglikemia yang persisten menyebabkan glikosilasi semua protein terutama kolagen *cross linking* dan matrik protein pada dinding arteri. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang mana berkontribusi terhadap aterosklerosis. TG yang berasal dari *remnants* lipoprotein sangat aterogenik.¹²

B. Hubungan HbA1C dengan LDL pada penderita DM dengan PJK

Hasil uji korelasi *Pearson* yang didapatkan dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan LDL menunjukkan tidak terdapat hubungan $r = 0,261$ dengan tingkat kemaknaan $p=0,82$. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian Singh *et al* tahun 2011 ($r=0.5, p \geq 0,05$), penelitian Loei *et al*, $r=0.733, p > 0,05$, bahwa antara HbA1C dengan LDL tidak ditemukan hubungan.^{32,100} Penelitian Pushparaj *et al* tahun 2014, menunjukkan terdapat hubungan positif lemah antara HbA1C dengan LDL $r=0,198, p < 0.05$.¹⁸ Teori-teori ini belum sepenuhnya dapat dibuktikan dengan penelitian ini, karena hasilnya cukup berbeda. Pertama hal ini bisa saja pasien mengkonsumsi obat antilipidemik tapi tidak diketahui.³² Kedua, karena resistensi insulin memudahkan LDL mengalami perubahan bentuk menjadi

kecil dan padat, yang dikenal dengan sd-LDL. Partikel sd-LDL mudah teroksidasi dan sangat aterogenik.^{9,17,70} Sd-LDL tidak dihitung sebagai LDL-K.

Penelitian ini bertentangan dengan penelitian Khan *et al* tahun 2007, penelitian Meenu *et al* dan penelitian Yathish *et al* tahun 2010, bahwa terdapat hubungan positif kuat antara HbA1C dengan kadar LDL.^{31,41,103} Penelitian Reddy *et al*, Momin *et al* tahun 2013, menyatakan terdapat hubungan positif antara HbA1C dengan profil lipid.^{12,104} Secara teoritis dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis TG di jaringan adiposa semakin meningkat, kemudian 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. FFA di hati akan menjadi TG kembali dan menjadi bagian dari VLDL. VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin sangat kaya TG, disebut VLDL kaya TG atau VLDL besar (*enriched triglyceride VLDL = large VLDL*). TG di dalam sirkulasi yang banyak terdapat di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari LDL-K. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya akan TG.⁷⁰

Hiperglikemia yang lama akan membentuk produk AGEs. 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 berbagai polipeptida, kemudian menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak

terglikolasi. Terperangkapnya LDL menyebabkan protein tidak dapat keluar dari dinding pembuluh darah dan mendorong pengendapan kolesterol di intima sehingga terjadi percepatan aterosclerosis.⁸⁹

C. Hubungan HbA1C dengan apo B pada penderita DM dengan PJK

Hasil uji korelasi *Pearson* yang didapatkan dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan apo B menunjukkan hubungan positif kuat $r = 0.575$ dengan tingkat kemaknaan $p = 0,000$, semakin tinggi kadar HbA1C akan semakin tinggi kadar apo B. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian Aboelela *et al* tahun 2014, rendahnya kontrol glikemia berhubungan dengan peningkatan kadar apo B dan jika dibandingkan pada pasien CHD maka kadar apo B lebih tinggi dari pasien yang bukan CHD. Kadar HbA1C dihubungkan dengan rasio apo B/ apo A1 mempunyai hubungan positif kuat sebesar $r=0.559$, $p<0,001$.¹⁰⁵

Penelitian Mallick *et al* tahun 2011, terdapat hubungan positif kuat $r=0.579$ $p= 0,000$ dengan membandingkan HbA1C dengan apoB/apoA. Pada studi ini mereferensikan bahwa apo B merupakan komponen LDL, DM mempengaruhi metabolisme LDL melalui 2 kejadian, penurunan pembersihan LDL sehingga meningkatkan kadar LDL dan memindahkan secara langsung VLDL apo B ke kadar LDL.³⁸ Selain itu resistensi insulin merupakan penyebab utama dalam perkembangan diabetik dislipidemia. Sebagian besar penyebabnya adalah peningkatan pelepasan FFA dari sel lemak. Peningkatan FFA yang masuk di hati merangsang produksi TG, kemudian merangsang apo B dan VLDL-K.¹² Penelitian ini juga sama dengan penelitian Walldius *et al* tahun 2004.¹⁰⁶

DM memudahkan terjadinya sd-LDL, LDL yang berisi apo B 100 masuk ke dalam sel dengan mengikat LDLr. LDL diambil oleh LDLr, ester kolesterol didalam LDL dihidrolisis lisosom menghasilkan kolesterol bebas. Peningkatan kolesterol menghambat pelepasan proteolitik dengan menghambat *sterol regulatory element binding protein* (SREBP). SREBP meningkatkan transkripsi gen LDLr 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 endotelium dan modifikasi oksidasi LDL. LDL yang teroksidasi akan diambil oleh reseptor *scavenger*, SR-A dan CD36 ada pada permukaan makrofag. Masuknya LDL melalui jalur *scavenger*, tidak jalur LDLr mengakibatkan penyimpanan ester kolesterol di dalam makrofag, mempromosikan pembentukan formasi sel busa, inflamasi dan aterogenesis. Sd-LDL lebih aterogenik dari LDL, karena lebih lambat diambil LDLr dan memiliki kecenderungan lebih besar pada jalur reseptor *scavenger*. Sd-LDL mudah berinteraksi dengan proteoglikan di dinding pembuluh darah dan lebih rentan terhadap oksidasi.⁸³

Apo B merupakan ligan dari LDLr, setiap peningkatan LDL akan disertai peningkatan apo B dan sangat terkait dengan peningkatan PJK. Protein yang terdapat pada apo B secara langsung terlibat dalam retensi LDL dengan dinding arteri. Hal tersebut dikarenakan interaksi ionik antara asam amino dasar yang berada di dalam apo B dengan grup sulfat pada proteoglikan dinding arteri. Penelitian yang dilakukan oleh Olofsson *et al* tahun 2012, bahwa tingkat dasar

pembatas sekresi apo B adalah transfer apo B yang berasal dari membran retikulum endoplasmik (RE) yang menghubungkan lipoprotein berisi apo B di dalam lumen RE. Hilangnya apo B yang berasal dari membran RE lebih tinggi dari sekresi apo B. Hal tersebut disebabkan kecepatan sel mengambil lipoprotein yang berisi apo B dan apo B dibagian intraseluler menyimpang dari proses degradasi post translasi.⁸⁴

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.⁹³

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena tidak menelusuri pemberian obat antilipidemik (tidak terjaring dengan sempurna kadang pasien tidak mengetahui obat-obatan yang diminum). Hal ini mungkin mempengaruhi lipid dalam serum pasien dan berdampak pada penurunan kadar lipid.