

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan sebuah gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya kadar glukosa darah yang tinggi / hiperglikemi yang disebabkan oleh sekresi insulin yang terganggu, kerja insulin yang terganggu maupun keduanya.²⁶

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* 2018.¹⁰

- 1) Diabetes melitus tipe 1 (DMT1), yang disebabkan oleh kerusakan sel beta akibat autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut
- 2) Diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yang disebabkan oleh kehilangan kemampuan sel beta untuk mensekresi insulin secara progresif, biasanya karena resistensi insulin
- 3) Diabetes melitus gestasional (DMG), adalah diabetes yang didiagnosa pada trimester II atau III dari kehamilan yang sebelumnya tidak menderita diabetes
- 4) Diabetes melitus karena penyebab atau penyakit lain, seperti neonatal diabetes, pankreatitis, fibrosis kistik

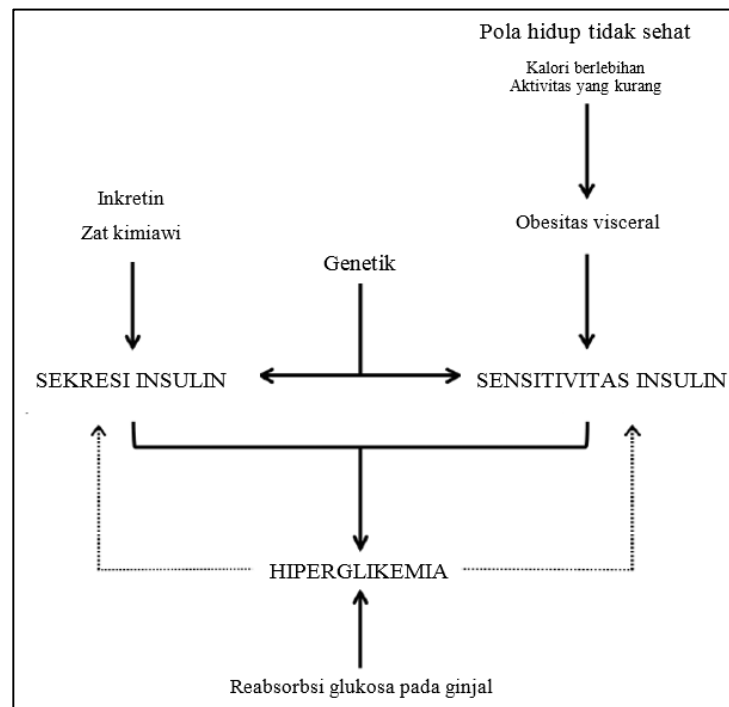
2.1.3 Prevalensi

Prevalensi dari DM meningkat secara stabil selama 3 dekade terakhir, dengan peningkatan yang pesat pada negara dengan penghasilan rendah dan menengah. Menurut studi prevalensi pada tahun 2013, sekitar 8,3% dari dewasa berusia 20-79 tahun di dunia telah didiagnosis menderita DM, sekitar 381,8 juta jiwa. Diantara negara-negara dengan penderita DM terbanyak, Indonesia menempati posisi ke-7 dengan penderita DM dewasa sebesar 8,5 juta jiwa.²⁷

Pada tahun 2014, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI menerbitkan data proporsi dan perkiraan penderita DM dengan usia 15 tahun keatas di Indonesia. Sekitar 12.191.564 dari 176.689.336 orang berusia 15 tahun atau lebih menderita DM, atau sekitar 6,9%.²⁸

2.1.4 Patofisiologi diabetes melitus tipe 2

Terjadinya diabetes melitus tipe 2 diketahui disebabkan karena gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin yang menyebabkan tinggi kadar glukosa dalam darah. Banyak faktor seperti faktor genetik, lingkungan, obesitas, proses penuaan maupun kurangnya aktivitas dapat mempengaruhi kerja maupun sekresi insulin tersebut.



Gambar 1. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2

Sumber: Modifikasi dari Francesco Zaccardi²⁹

Gangguan sekresi insulin ditandai dengan penurunan respon terhadap glukosa. Respon glukosa yang berkurang mengakibatkan terjadinya penurunan sekresi insulin sehingga terjadi hiperglikemi. Gangguan sekresi insulin secara umum bersifat progresif, jika tidak diobati, ini akan menyebabkan pengurangan massa sel β . Gangguan fungsi sel β yang berkelanjutan akan sangat berpengaruh dalam pengendalian kadar gula darah dalam jangka panjang.³⁰

Resistensi insulin adalah kondisi dimana kerja insulin dalam tubuh tidak sebanding dengan konsentrasinya dalam darah. Gangguan dari kerja insulin pada target organ mayor seperti hati dan otot merupakan sifat patofisiologis umum dari diabetes tipe 2. Resistensi insulin berkembang sebelum onset penyakit terjadi.³⁰

Cara kerja insulin secara molekuler memberi penjelasan bagaimana

resistensi insulin ini berhubungan dengan faktor genetik serta lingkungan. Faktor genetik yang diketahui bukan hanya reseptor insulin dan gen *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) yang mengatur signal insulin, tetapi juga gen reseptor adrenergik β_3 dan gen *uncoupling protein* (UCP), yang sering dihubungkan dengan obesitas dan resistensi insulin.³⁰ Mediator inflamasi juga penting oleh karena mekanismenya dalam gangguan sekresi insulin dan proses pensinyalan insulin. TNF- α dari makrofag menginduksi resistensi insulin pada jaringan lemak, dan pada individu obesitas terjadi ekspresi berlebih pada jaringan adiposanya.³¹ Observasi yang paralel ditemukan pada manusia, dimana jika sel terekspos pada TNF- α terjadi inhibisi fosforilasi residu serin IRS-1,³² sehingga terjadi degradasi dan akan mengakibatkan resistensi insulin.³³

2.1.5 Diagnosis

Kriteria diagnosis menurut *World Health Organization* 2016.³⁴

- 1) Gula darah puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa diartikan sebagai tidak ada konsumsi kalori selama minimal 8 jam; atau
- 2) Gula darah 2 jam post-prandial ≥ 200 mg/dL. Tes harus dilakukan sesuai dengan WHO, menggunakan 75 g glukosa dilarutkan dalam air; atau
- 3) HbA1c $\geq 6,5\%$

2.1.6 Komplikasi

Sebagai penyakit dengan angka penderita yang cukup tinggi, diabetes pada umumnya tidak terdeteksi dan sering kali terdiagnosis karena hasil tes darah yang tidak normal. Oleh sebab itu, diabetes lebih sering ditemukan pada tahapan lanjut ketika komplikasi vaskuler telah terjadi pada penderita. Komplikasi dari DM

terbagi menjadi mikrovaskuler dan makrovaskuler.³⁵ Komplikasi mikrovaskuler adalah komplikasi dari diabetes yang berdampak bagi pembuluh darah kecil, sementara makrovaskuler berdampak pada pembuluh darah besar tubuh.

Komplikasi mikrovaskuler terbanyak adalah retinopati diabetik, yang dalam jangka waktu lama akan menyebabkan kebutaan. Retinopati diabetik disebabkan oleh produk akhir glikosilasi dan stres oksidatif karena hiperglikemi yang berkepanjangan. Komplikasi mikrovaskuler lain adalah nefropati diabetik yang dapat menyebabkan gagal ginjal kronis pada penderita DM. Neuropati diabetik juga salah satu komplikasi mikrovaskuler, dimana terdapat disfungsi saraf perifer pada penderita DM.¹³

Dengan adanya diabetes, risiko menderita penyakit jantung semakin tinggi, dan merupakan penyebab kematian terbesar pada penderita DM. Proses patologis utama pada komplikasi makrovaskuler adalah aterosklerosis. Diantara komplikasi makrovaskuler, PJK berkaitan sangat erat dengan DM2.¹³ Komplikasi lain meliputi infark miokard, stroke dan penyakit kardiovaskuler lainnya.

2.2 Hs-CRP

2.2.1 Definisi

Sebagai salah satu *biomarker* inflamasi yang penting, *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein fase akut yang disintesis oleh sel hepatosit sebagai respon terhadap sitokin proinflamasi tubuh, khususnya interleukin-6 (IL-6). *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) adalah penanda inflamasi non-spesifik yang sama seperti CRP, namun dengan ditemukannya metode *enzyme-linked*

immunosorbent assay (ELISA) kini CRP dapat dideteksi dengan lebih sensitif.¹⁸

2.2.2 Struktur

CRP sebagai protein plasma fase akut, termasuk dalam golongan protein pentraksin.³⁶ Satu molekul CRP terdiri dari lima protomer identik yang tersusun secara sistematis mengelilingi inti sentral. Setiap protomernya terdiri dari 206 residu asam amino dan memiliki kantong dengan dua ion kalsium terikat. Ion kalsium tersebut penting untuk berikatan dengan ligan dan stabilitas dari molekul CRP.³⁷

2.2.3 Fungsi Hs-CRP

Hs-CRP sebagai penanda inflamasi yang lebih sensitif dapat mendeteksi *low-grade* inflammation dan memiliki nilai prediktif kejadian penyakit kardiovaskuler pada waktu yang mendatang.¹⁸ Hs-CRP memiliki hubungan erat dengan risiko ruptur plak dan trombosis pembuluh darah pada tubuh. Sehingga, Hs-CRP dapat menjadi penanda risiko independen dari penyakit kardiovaskuler.³⁸

2.2.4 Metabolisme

Hs-CRP disintesis di sel hepatosit sebagai respons terhadap sitokin seperti IL-6. Induksi dari Hs-CRP pada beberapa model membutuhkan IL-6 dan IL-1 atau *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). *Advanced glycation end products* (AGEs) atau produk akhir glikosilasi menyebabkan adanya peningkatan ekspresi TNF- α dan IL-6 melalui *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), yang diketahui mengendalikan gen yang banyak terlibat dalam inflamasi. Peningkatan TNF- α dan IL-6 ini meningkatkan kadar Hs-CRP dalam serum.³⁹

2.2.5 Pemeriksaan

Perkembangan selama dekade terakhir telah memungkinkan berbagai pemeriksaan dengan sensitivitas tinggi. Teknik uji dengan sensitivitas tinggi seperti *immunonephelometry*, *immunoturbidimetry*, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dapat mendeteksi CRP dengan kisaran sensitivitas dari 0.01 -10 mg/l. Uji dengan tingkat sensitivitas tinggi seperti ini telah membantu mengukur inflamasi sistemik tahap awal. Uji Hs-CRP telah distandarisasi oleh berbagai macam pihak komersil dan dapat diukur secara akurat dari plasma.⁴⁰

2.2.6 Nilai rujukan

Nilai rujukan berdasarkan *American Heart Association / Centers for Disease Control and Prevention Scientific Statement*.⁴¹

- 1) Risiko rendah: < 1,0 mg/L
- 2) Risiko rata-rata: 1,0 – 3,0 mg/L
- 3) Risiko tinggi: >3,0 mg/L

2.3 Profil lipid

Profil lipid adalah pemeriksaan pada serum untuk mengetahui kadar lemak dalam darah. Pemeriksaan profil lipid ini biasanya membutuhkan spesimen darah puasa. Puasa ini artinya tidak mengonsumsi makanan selama 12 jam sebelum pemeriksaan dilakukan.¹⁴

Pemeriksaan profil lipid mencakup 4 parameter dasar, yaitu kolesterol total, kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL), kolesterol *Low Density Lipoprotein*

(LDL) dan trigliserida. Parameter lanjutan dari pemeriksaan profil lipid meliputi pemeriksaan Lp[a], apo A-I dan apo B.⁴²

Lipoprotein adalah partikel kompleks terdiri dari inti sentral hidrofobik yang berisi lipid non-polar, terutama ester dan trigliserida. Inti hidrofobik ini dikelilingi oleh sebuah membran hidrofilik yang terdiri atas fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein. Lipoprotein dalam plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid dan apolipoprotein.¹⁵

2.3.1 VLDL

Very Low Density Lipoproteins adalah lipoprotein dengan massa jenis yang sangat rendah. VLDL diproduksi oleh hati dan kaya akan trigliserida. Saat produksi dari trigliserida di hati meningkat, maka partikel VLDL semakin besar.¹⁵

2.3.2 IDL

Intermediate Density Lipoproteins adalah lipoprotein sebagai hasil dari pengeluaran kandungan trigliserida dalam VLDL, yang tinggi akan kandungan kolesterol. IDL sebagai lipoprotein bersifat pro-aterogenik.¹⁵

2.3.3 LDL

Low Density Lipoproteins merupakan hasil dari partikel VLDL dan IDL dan memiliki kandungan kolesterol yang lebih tinggi. Terdapat satu apolipoprotein pada setiap partikel LDL, yaitu Apo B-100. Apo B-100 adalah komponen esensial dalam LDL, sebab Apo B-100 berfungsi sebagai ligan reseptor LDL sehingga memiliki peran penting dalam metabolisme partikel lipoprotein.¹⁵ LDL mengangkut

mayoritas dari kolesterol yang ada dalam sirkulasi darah.

Peningkatan dari kadar kolesterol-LDL dapat dilihat pada kondisi seperti sindroma metabolik, diabetes dan hipertrigliseridemia. Partikel LDL dapat menembus endotel dinding arteri dan teroksidasi, sehingga memicu inflamasi. Kerusakan pada pembuluh darah akibat kolesterol-LDL sering dihubungkan dengan penyakit kardiovaskuler.⁴³

2.3.4 HDL

High Density Lipoprotein (HDL) memiliki peran penting dalam transpor kolesterol dari jaringan perifer ke hati, sehingga dengan mekanisme tersebut HDL dapat disebut anti-aterogenik. Tidak hanya itu, tetapi kolesterol-HDL juga memiliki sifat anti-oksidan, anti-inflamatori, anti-trombotik dan anti-apoptotik yang dapat membantu proses pencegahan aterosklerosis.¹⁵

2.3.5 Trigliserida

Trigliserida merupakan ester asam lemak dari gliserol yang mewakili komponen lipid utama dari lemak makanan.⁴⁴ Terdapat dua sumber utama dari trigliserida dalam plasma, yaitu melalui mekanisme jalur eksogen (dari lemak makanan) dan dibawa dalam *chylomicrons*, dan melalui mekanisme jalur endogen (dari organ hati) dan dibawa dalam partikel VLDL. Diantara lemak dan jaringan otot kapiler, lipoprotein dan juga *chylomicrons* mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase menjadi *free fatty acids* (FFA) atau asam lemak bebas.⁴⁵

Setelah makan, lebih dari 90% dari trigliserida dalam sirkulasi berasal dari penyerapan di usus dan disimpan dalam *chylomicrons*, sementara dalam keadaan

berpuasa, trigliserida endogen disekresi hati dalam bentuk VLDL. Meningkatnya kadar lipoprotein yang kaya akan trigliserida (*chylomicrons*, VLDL) merupakan akibat dari peningkatan produksi dari hati dan usus, atau akibat penurunan katabolisme pada jaringan perifer (aktivitas lipoprotein lipase yang berkurang).⁴⁵

2.3.6 Pemeriksaan

Pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan dengan sampel serum maupun plasma, didahului dengan puasa. Puasa biasanya dilakukan 12 sampai 14 jam dengan tidak ada konsumsi makanan, kecuali air mineral. Puasa diharapkan dapat menggambarkan nilai pemeriksaan secara akurat.¹⁴ Spesimen stabil selama satu minggu pada suhu 2-8°C. Berdasarkan petunjuk prosedur pemeriksaan dari WHO, pemeriksaan profil lipid dilakukan dengan spektrofotometer setelah sampel dicampur dengan reagen.⁴⁶

2.3.7 Nilai rujukan

Nilai rujukan berdasarkan *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III).⁴⁷

Tabel 2. Nilai rujukan pemeriksaan lipid⁴⁷

Lipid	Nilai (mg/dL)	Klasifikasi
Kolesterol LDL	<100	Optimal
	100-129	Mendekati optimal
	130-159	Borderline
	160-189	Tinggi
	≥190	Sangat tinggi

Trigliserida	<150	Normal
	150-199	Borderline
	200-499	Tinggi
	≥500	Sangat tinggi

2.4 Diabetes, profil lipid dan Hs-CRP

Masalah utama pada diabetes adalah gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. Seperti penjelasan sebelumnya, faktor genetik, keluarga dan lingkungan seperti kurangnya aktivitas, obesitas, konsumsi makanan yang berlebihan dapat menimbulkan munculnya kejadian tersebut. Akibat dari gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin adalah terjadinya hiperglikemi, yang merupakan tanda kronis dari diabetes melitus.³⁰

Penurunan dalam penyerapan glukosa telah banyak dihubungkan dengan obesitas, penuaan dan kurangnya aktivitas. Sel pankreas merespon terhadap resistensi insulin dengan meningkatkan massa selnya dan aktivitas sekresi insulin. Tetapi ketika penambahan fungsionalnya telah mencapai titik maksimal, terjadi defisiensi insulin dan muncul diabetes tipe 2.⁴⁸

Abnormalitas metabolik yang sering dihubungkan dengan diabetes adalah dislipidemia, dimana ditandai dengan perubahan pada kadar lipid serta lipoprotein dari individu. Resistensi insulin sendiri menjadi pemicu utama dari terjadinya dislipidemia diabetik.⁴⁹ Hipertrigliseridemia dipertimbangkan sebagai abnormalitas lipid dominan pada dislipidemia diabetik, serta berperan penting dalam karakteristik lipid penderita diabetes.⁴⁹

Insulin adalah molekul yang memiliki efek terhadap aktivitas LPL (*Lipoprotein Lipase*), lipolisis jaringan lemak, juga penyerapan glukosa pada sel. Resistensi insulin terjadi ketika respon tubuh terhadap kadar glukosa tidak sebanding dengan kadar insulin yang bersirkulasi dalam darah. Dalam keadaan normal, insulin menghambat lipolisis dari jaringan lemak, namun pada individu dengan resistensi insulin, insulin tidak dapat mengendalikan lipolisis dengan baik sehingga FFA banyak yang dibebaskan ke darah. Pengendalian FFA ini selain oleh lipolisis, juga dikendalikan oleh pengaturan kadar TG oleh LPL.⁵⁰ LPL dapat diukur massa proteinnya dengan ELISA.⁵¹

Insulin meregulasi aktivitas LPL pada jaringan lemak tubuh. Selama proses diferensiasi sel lemak, insulin meningkatkan transkripsi gen LPL dengan meningkatkan kadar mRNA LPL sehingga meningkatkan sintesis LPL. Fungsi insulin yang berkurang akibat resistensi insulin menyebabkan sintesis LPL berkurang. Defisiensi dari LPL ini menyebabkan penyerapan TG berkurang sehingga terjadi keadaan hipertrigliseridemia.⁵² Hipertrigliseridemia dipertimbangkan sebagai abnormalitas lipid dominan pada dislipidemia diabetik, serta berperan penting dalam karakteristik lipid penderita diabetes.⁴⁹

Terjadinya hiperkolesterolemia meningkatkan kadar kolesterol-LDL yang teroksidasi, yang meningkatkan kejadian pembentukan plak pada pembuluh darah. Pembentukan plak tersebut sangat berhubungan dengan inflamasi kronis, sebab terjadi infiltrasi melewati endotelium menuju ke lapisan intima dan berubah menjadi makrofag dan berikatan dengan protein inflamasi. Hiperkolesterolemia mengakibatkan kadar kolesterol LDL yang teroksidasi (ox-LDL) lebih tinggi, yang

bertanggung jawab dalam respon inflamasi pembuluh darah.^{18,53}

Hipertrigliseridemia merupakan akibat dari meningkatnya produksi disertai menurunnya penyerapan lipoprotein yang kaya trigliserida. Akibat dari resistensi insulin terjadi peningkatan produksi dari VLDL, sebagai pengangkut utama trigliserida tubuh. Meningkatnya lipoprotein kaya trigliserida biasanya diikuti oleh penurunan kadar kolesterol-HDL dan peningkatan kolesterol-LDL.⁴⁹

Keadaan hipertrigliseridemia menstimulasi aktivitas enzim dari *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP), yang memfasilitasi pemindahan trigliserida dari VLDL menuju HDL dan LDL. Peristiwa ini menyebabkan konten trigliserida pada HDL dan LDL untuk meningkat. Partikel HDL yang tinggi kandungan trigliseridanya menjadi subjek utama dari katabolisme lipid, dan akibatnya, waktu sirkulasinya dalam darah menurun. Partikel LDL dengan kandungan trigliserida tinggi mengalami hidrolisis oleh LPL sehingga ukuran LDL menjadi lebih kecil.⁴⁹

Partikel LDL yang mengecil tersebut bernama sd-LDL (*Small, Dense Low Density Lipoproteins*), yang bersifat aterogenik. Sifat aterogenik sd-LDL disebabkan oleh partikelnya yang kecil yang semakin rentan terhadap oksidasi, dan kemampuannya untuk melintasi dinding endotel. Kejadian meningkatnya TG, LDL dan menurunnya kadar HDL disebut sebagai "*lipid triad*". Sebutan "*lipid triad*" ini sering digunakan untuk mendeskripsikan keadaan lipid dalam dislipidemia diabetik.⁵⁴

Kejadian dislipidemia diabetik dan diabetes sendiri dapat berdampak pada terjadinya aterosklerosis pada individu. Penilaian dari aterosklerosis dapat

dilakukan dengan ultrasonografi Doppler, dengan mengukur ketebalan tunika intima dan tunika media. Aterosklerosis terjadi ketika *Intima-Media Thickness* (IMT) sudah melebihi 1 cm.⁵⁵ Studi PROCAM menemukan risiko yang meningkat pada kenaikan kadar trigliserida yang mencapai 200 mg/dL.⁴⁵ Selain aterosklerosis, dislipidemia diabetik juga seringkali dihubungkan dengan keadaan obesitas.

Jaringan adiposa atau lemak memiliki peran penting dalam mengendalikan metabolisme tubuh dengan mensekresi adipokin seperti leptin ataupun adiponektin, yang mengatur homeostasis energi juga menyimpan trigliserida serta mempertahankan kadar lipid yang normal. Pada keadaan hipertrigliseridemia, individu memiliki kandungan trigliserida tinggi dalam sirkulasi, sehingga sel adiposit akan mengatur keseimbangannya dengan meningkatkan kapasitas menyimpan trigliserida. Dengan meningkatnya kandungan TG, kemampuan sel adiposit sebagai sel endokrin berkurang, sehingga pengaturan neuroendokrin tubuh (melalui adipokin) terganggu, menyebabkan gangguan kontrol nafsu makan. Dari gangguan tersebut maka dapat menyebabkan obesitas pada individu tersebut.⁵⁶

Leptin sebagai salah satu adipokin yang terganggu dalam keadaan obesitas, berperan dalam massa lemak dan indeks massa tubuh obesitas. Meskipun leptin bekerja pada sistem saraf pusat dalam meregulasi konsumsi makanan dan pengeluaran energi, terdapat hubungan antara leptin dengan kondisi inflamasi kelas rendah, dengan mengendalikan TNF- α dan juga mengaktivasi makrofag.⁵⁷

Jaringan lemak mengekspresikan adipokin yang besar dalam bentuk adiponektin. Adiponektin ini memiliki peran protektif melawan aterosklerosis serta

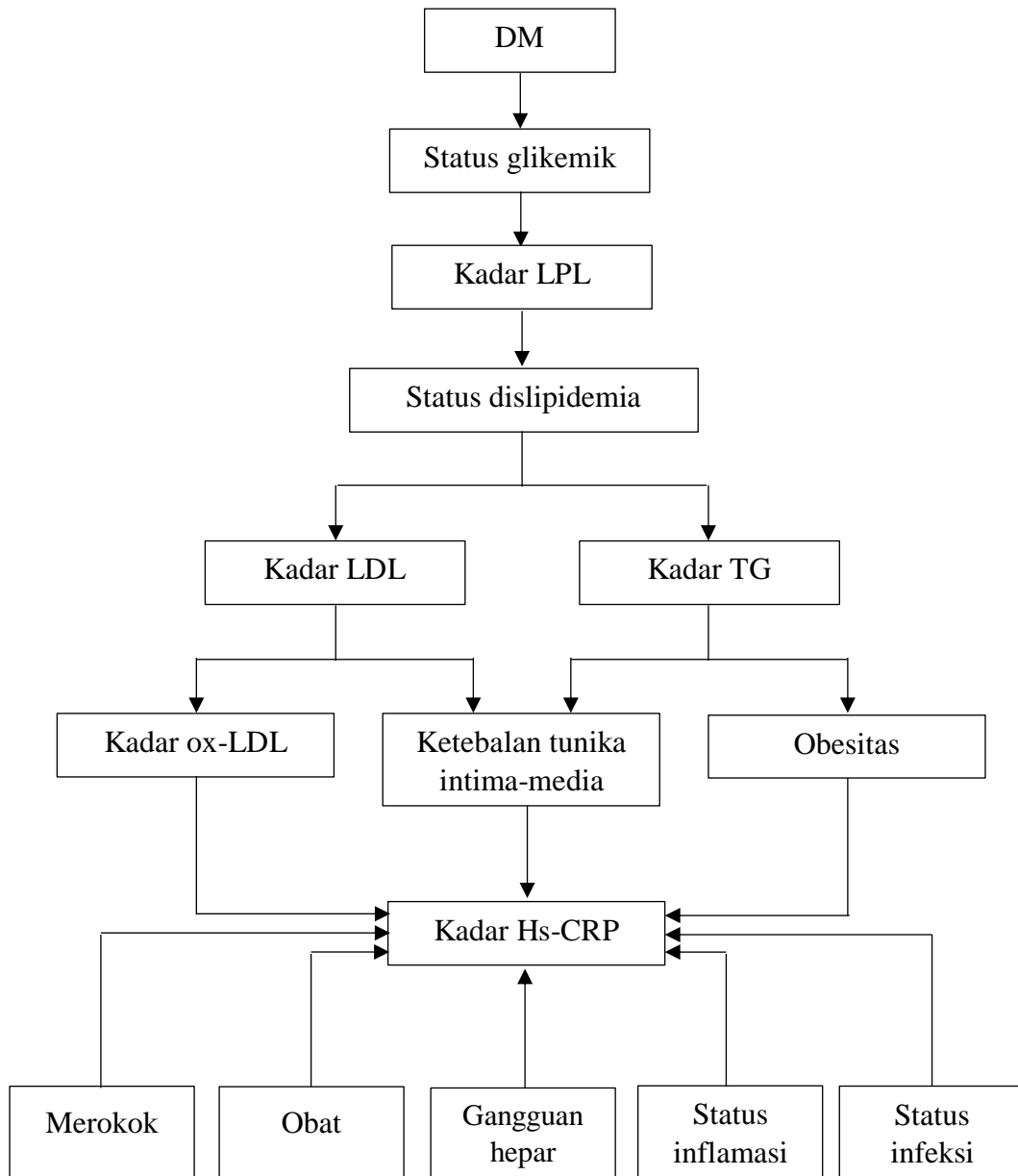
resistensi insulin pada individu. Adiponektin bersifat protektif karena berfungsi mengendalikan molekul yang menempel pada dinding endotel dan juga proliferasi otot polos vaskuler. Lebih lagi, adiponektin ini dapat mengendalikan respon inflamasi TNF- α sehingga efek aterogeniknya ditekan. Individu dengan diabetes tipe 2 atau obesitas memiliki kadar adiponektin yang rendah, sehingga fungsi proteksi vaskularnya berkurang.⁵⁷

Dengan ditemukannya deplesi fungsi leptin dan adiponektin pada obesitas, terjadi gangguan inflamasi kelas rendah yang berlanjut kronis.⁵⁷ Pengukuran *Body Mass Index* (BMI) ≥ 25 kg/m² menunjukkan individu tersebut obesitas.⁵⁸ Kondisi obesitas dan kejadian aterosklerosis keduanya merupakan bentuk inflamasi kelas rendah. Inflamasi tersebut dapat dideteksi dengan penanda inflamasi sensitif. Salah satu penanda inflamasi sensitif yang sering diteliti adalah Hs-CRP. Hs-CRP memungkinkan pengukuran protein fase akut dalam kadar yang rendah, sehingga dapat digunakan untuk melihat kejadian inflamasi kelas rendah yang terjadi secara progresif, seperti obesitas dan aterosklerosis.

Hs-CRP sendiri dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Kadar CRP meningkat pada serum dalam 24 sampai 48 jam setelah mengalami trauma jaringan akut. Memuncaknya kadar CRP pada hari ke-3 berhubungan dengan sitokin IL-6 sebagai respon inflamasi, dan setelah 8 hari CRP sudah menurun dan dapat dilakukan pemeriksaan. Hs-CRP dapat menggambarkan besar tekanan dari trauma terhadap tubuh, seperti pada keadaan trauma luka bakar, fraktur tulang dan juga intervensi pembedahan. Kerusakan jaringan tersebut adalah salah satu penyebab utama terjadinya kenaikan CRP.⁵⁹

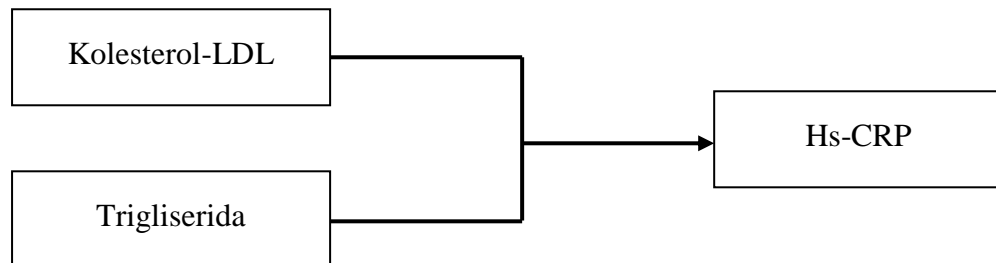
Kelainan pada organ hati dapat meningkatkan kadar Hs-CRP, oleh karena hepatosit sebagai pengedali produksi dari CRP tersebut.⁶⁰ Kebiasaan merokok juga meningkatkan Hs-CRP, yang dapat berubah dengan jumlah batang rokok yang dihabiskan per hari dan juga durasi merokok.⁶¹ Pemeriksaan Hs-CRP setelah merokok dapat dilakukan setelah 180 menit berlalu.⁶² Penggunaan obat untuk terapi juga dapat mempengaruhi kadar Hs-CRP, seperti penggunaan obat rosuvastatin yang ditemukan dapat menurunkan kadar Hs-CRP.⁶³

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.6 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis mayor

Terdapat hubungan antara profil lipid dengan kadar Hs-CRP plasma pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2.7.2 Hipotesis minor

- 1) Terdapat hubungan antara kadar kolesterol LDL dengan kadar Hs-CRP plasma pada pasien diabetes melitus tipe 2
- 2) Terdapat hubungan antara kadar trigliserida dengan kadar Hs-CRP plasma pada pasien diabetes melitus tipe 2