

**PERANAN FRAKSI LIPID TERHADAP TIMBULNYA ALBUMINURIA
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Maytia Pratiwisitha

G.0008128

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

Surakarta

commit to user
2012

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan judul : **Peranan Fraksi Lipid terhadap Timbulnya Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Maytia Pratiwisitha, NIM : G0008128, Tahun: 2012

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
Pada Hari Kamis , tanggal 24 Mei 2012

Pembimbing Utama

Nama : Dr. Sugiarto, dr., Sp.PD., FINASIM (.....)
NIP : 19620522 198901 1 001

Pembimbing Pendamping

Nama : Vicky Eko N.H., Sp.THT-KL, M.Sc. (.....)
NIP : 19770914 200501 1 001

Penguji Utama

Nama : Dhani Redhono H., dr., Sp.PD. (.....)
NIP : 19750827 200604 1 002

Penguji Pendamping

Nama : Dr. Senyum Indrakila, dr., Sp.M. (.....)
NIP : 19730102 200501 1 001

Surakarta,

Ketua Tim Skripsi

Dekan Fakultas Kedokteran UNS

Muthmainah, dr., M.Kes
NIP : 19660702 199802 2 001

Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR-FINASIM
NIP : 19510601 197903 1 002

commit to user

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Surakarta, 24 Mei 2012

Maytia Pratiwisitha
NIM : G0008128

ABSTRAK

Maytia Pratiwisitha, G0008128, 2011. Peranan Fraksi Lipid terhadap Timbulnya Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. **Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

Tujuan : Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit yang juga dikaitkan dengan adanya kelainan profil lipid. Hal ini dianggap dapat menyebabkan peningkatan faktor risiko terjadinya komplikasi vaskuler. Salah satu manifestasi awal dari komplikasi vaskuler adalah disfungsi endotel pada membran glomerulus dengan munculnya albuminuria (AU). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan analisis multivariat dengan melibatkan 60 pasien DM tipe 2 (35 perempuan dan 25 laki-laki) yang sesuai dengan kriteria penelitian. Subyek dibagi menjadi dua kelompok, 30 pasien dengan normoalbuminuria ($< 30 \mu\text{g/ml}$) dan 30 pasien dengan AU ($\geq 30 \mu\text{g/ml}$). Urin yang digunakan merupakan urin semalam dan dianalisis menggunakan ELISA. Fraksi lipid yang dihitung pada penelitian ini adalah kolesterol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida (TG) melalui uji laboratorium. Analisis bivariat dengan uji *chi-square* dan analisis multivariat dengan regresi logistik digunakan untuk mengetahui peranan kedua variabel.

Hasil : Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar profil lipid dengan albuminuria ($p = 0,006$, OR = 12,429). Uji *chi-square* juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar kolesterol total ($p = 0,038$, OR = 3), LDL-C ($p = 0,009$, OR = 4,125), HDL-C ($p = 0,004$, OR = 4,7) dengan albuminuria. Namun, TG tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan albuminuria ($p = 0,769$). Dari analisis regresi logistik, hanya kadar LDL-C ($p = 0,007$, OR = 5,261) dan kadar HDL-C ($p = 0,014$, OR = 4,488) yang dapat diidentifikasi sebagai variabel bebas timbulnya albuminuria.

Simpulan : Fraksi lipid memiliki peranan dalam meningkatkan risiko timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2, dengan peran terbesar yaitu LDL-C (OR = 5,261) dan disusul oleh HDL-C (OR = 4,488).

Kata kunci : Fraksi lipid, albuminuria, diabetes melitus tipe 2

ABSTRACT

Maytia Pratiwisitha, G0008128, 2011. The Role of Lipid Fractions on the Incidence of Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

Objective : Type 2 diabetes mellitus (DM) has been associated with lipid profile abnormalities with increased risk of vascular complications. One of early manifestation of vascular complications is endothelial dysfunction in glomerular membrane with albuminuria (AU) presence. This study was aimed to evaluate the role of lipid fractions on the incidence of albuminuria in type 2 diabetes mellitus patients.

Methods : This study was observational analytic study with cross sectional method which carried out 60 type 2 DM patients (35 females and 25 males) met the study criteria. Subjects were determined into two categories, 30 patients with normoalbuminuria ($< 30 \mu\text{g/ml}$) and 30 patients with AU ($\geq 30 \mu\text{g/ml}$). Urine used in this study was over-night urine and was analyzed with ELISA. Lipid profile levels measured in this study were total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and triglyceride (TG) by using laboratory analyzer. Bivariate analysis with chi-square test and multivariate analysis with logistic regression were used to find out the role of the variables.

Results : Bivariate analysis showed significant association between lipid profile levels and albuminuria ($p = 0,006$, OR = 12,429). Chi-square test also showed significant association between total cholesterol ($p = 0,038$, OR = 3), LDL-C ($p = 0,009$, OR = 4,125), HDL-C ($p = 0,004$, OR = 4,7) with albuminuria. But TG did not have significant association with albuminuria ($p = 0,769$). In logistic regression analysis, LDL-C ($p = 0,007$, OR = 5,261) and HDL-C ($p = 0,014$, OR = 4,488) were identified as the only independent prediction from lipid profile levels of AU presence.

Conclusion : Lipid fractions have significant role on increasing the risks of albuminuria in type 2 diabetes mellitus patients, with LDL-C (OR = 5,261) as the biggest role, and followed by HDL-C (OR = 4,488).

Keywords : Lipid fractions, albuminuria, type 2 diabetes mellitus

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Alloh SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Peranan Fraksi Lipid terhadap Timbulnya Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2”. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari segala bimbingan serta bantuan dari berbagai pihak yang penulis terima. Untuk itu perkenankanlah dengan setulus hati penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR, FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Muthmainah, dr., M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
3. Basoeki Soetardjo, drg., MMR., selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi
4. Dr. Sugiarto, dr., Sp.PD., FINASIM, selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, saran, dan motivasi bagi penulis.
5. Vicky Eko N.H., dr., Sp.THT-KL., M.Sc., selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, saran, dan motivasi bagi penulis.
6. Dhani Redhono H., dr., Sp.PD., selaku Penguji Utama yang telah memberikan saran, nasihat, dan melengkapi kekurangan dalam penulisan skripsi ini.
7. Dr. Senyum Indrakila, dr., Sp.M., selaku Penguji Pendamping yang telah memberikan saran, nasihat, dan melengkapi kekurangan dalam penulisan skripsi ini.
8. Kedua orang tua penulis yang selalu menjadi inspirasi dan motivasi terbesar penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Maka penulis mengharapkan kritik serta sumbang saran di masa mendatang untuk peningkatan karya ini. Semoga karya sederhana ini bermanfaat bagi semua.

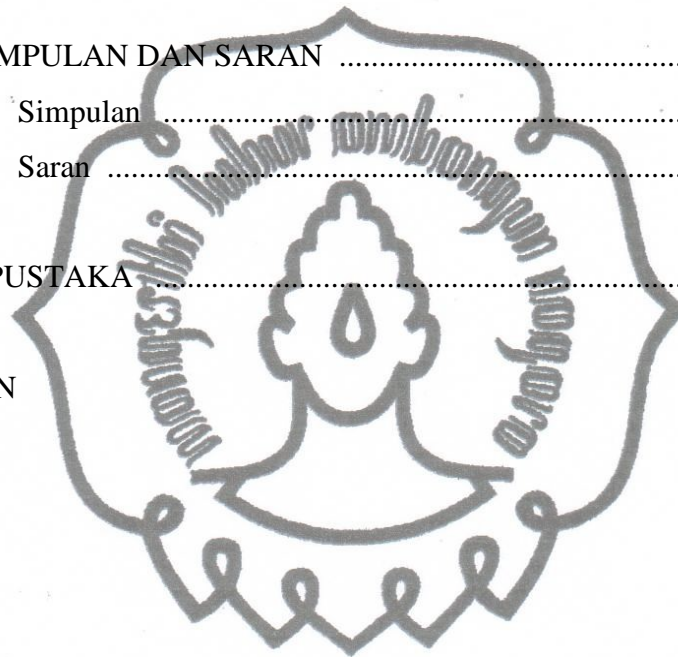
Surakarta, Mei 2012

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
 BAB II LANDASAN TEORI	 6
A. Tinjauan Pustaka	6
B. Kerangka Pemikiran	41
C. Hipotesis	42
 BAB III METODE PENELITIAN	 43
A. Jenis Penelitian	43
B. Lokasi Penelitian	43
C. Subjek Penelitian	43
D. Teknik Pengambilan Sampel	45
E. Skema Penelitian	46
F. Identifikasi Variabel Penelitian	46
G. Definisi Operasional	47
H. Instrumen Penelitian	49
I. Protokol Penelitian	50
J. Teknik Analisis	51

BAB IV HASIL PENELITIAN	54
A. Karakteristik Subjek Penelitian	54
B. Analisis Variabel	55
C. Analisis Regresi Logistik	64
 BAB V PEMBAHASAN	 68
 BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	 80
A. Simpulan	80
B. Saran	80
 DAFTAR PUSTAKA	 81
 LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Kadar lipid serum normal	24
Tabel 2.	Laju ekskresi urin	29
Tabel 3.	Karakteristik subyek penelitian (n=60)	53
Tabel 4.	Distribusi albuminuria sampel	54
Tabel 5.	Hasil uji normalitas dan transformasi data kadar albuminuria	55
Tabel 6.	Distribusi kadar profil lipid sampel	56
Tabel 7.	Uji <i>Chi-square</i> hubungan antara profil lipid dengan albuminuria .	56
Tabel 8.	Distribusi kadar kolesterol total	57
Tabel 9.	Uji <i>Chi-square</i> hubungan kolesterol total dengan albuminuria ...	57
Tabel 10.	Distribusi kadar LDL-C sampel	58
Tabel 11.	Uji <i>Chi-square</i> hubungan antara LDL-C dengan albuminuria	59
Tabel 12.	Distribusi kadar HDL-C sampel	59
Tabel 13.	Uji <i>Chi-square</i> hubungan antara HDL-C dengan albuminuria	60
Tabel 14.	Distribusi kadar trigliserida sampel	61
Tabel 15.	Uji <i>Chi-Square</i> hubungan antara trigliserida dengan albuminuria .	61
Tabel 16.	Uji <i>Chi-Square</i> hubungan antara TDS dengan albuminuria	62
Tabel 17.	Uji <i>Chi-Square</i> hubungan antara TDD dengan albuminuria	62
Tabel 18.	Uji <i>Fisher's Exact</i> hubungan antara IMT dengan albuminuria	63
Tabel 19.	Hasil analisis multivariat regresi logistik	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Faktor penyebab sekresi insulin terganggu pada diabetes melitus tipe 2	9
Gambar 2. Langkah-langkah diagnostik DM dan toleransi gula terganggu	14
Gambar 3. Skema penelitian	46



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1** Surat Ijin Penelitian dari Fakultas Kedokteran UNS
- Lampiran 2** Surat Pengantar Penelitian dari RSUD Dr. Moewardi
- Lampiran 3** Surat Keterangan Selesai Penelitian
- Lampiran 4** *Informed Consent*
- Lampiran 5** Formulir Isian Penelitian
- Lampiran 6** Data Penelitian
- Lampiran 7** Uji Normalitas Data dengan Uji *Kolmogorov-Smirnov*
- Lampiran 8** Hasil Analisis Bivariat
- Lampiran 9** Hasil Analisis Regresi Logistik

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi hormon insulin atau karena penggunaan yang tidak efektif oleh hormon insulin. Penyakit ini ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa yang melebihi batas normal (Depkes RI, 2009). Sebuah penelitian epidemiologi yang dilakukan oleh Wild *et al* (2004) menunjukkan bahwa prevalensi pasien diabetes melitus di seluruh dunia diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan berjalannya waktu hingga 366 juta jiwa pada tahun 2030. Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa Indonesia menempati urutan ke empat negara dengan penderita diabetes melitus terbanyak di dunia dengan jumlah 8,4 juta jiwa pada tahun 2000 dan diprediksi meningkat hingga mencapai 21,3 juta jiwa tahun 2030.

Pada penyakit diabetes melitus, selain terjadi gangguan pada metabolisme karbohidrat, juga terjadi gangguan pada metabolisme lemak dan protein. Kondisi ini dapat berisiko pada kerusakan mikrovaskuler, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Hal ini juga dapat mempengaruhi angka harapan hidup masyarakat, dimana angka kesakitan (*morbidity*) dan angka kematian (*mortality*) meningkat secara signifikan dikarenakan terjadinya komplikasi makrovaskuler seperti penyakit jantung koroner, stroke, maupun kelainan pembuluh darah perifer (WHO, 2006).

commit to user

Gangguan metabolisme lemak pada pasien diabetes melitus dapat ditunjukkan dengan ditemukannya kondisi dislipidemia dalam plasma darah yaitu suatu kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan ataupun penurunan kadar profil lemak. Kelainan profil lemak yang dimaksud antara lain peningkatan kolesterol total, trigliserida, dan LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*) serta penurunan kadar HDL-C (*high density lipoprotein cholesterol*) (*Canadian Diabetes Association*, 2006). Kondisi ini disebabkan oleh tidak adanya atau kurangnya sekresi insulin ke dalam plasma sehingga terjadi peningkatan lipolisis dan penghambatan lipogenesis yang menyebabkan tingginya kadar profil lipid dalam plasma (Ganong, 2008a).

Peningkatan kadar kolesterol dalam plasma dapat memicu timbulnya pembentukan plak aterosklerosis di endotel pembuluh darah baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Plak aterosklerosis inilah yang menyebabkan timbulnya komplikasi-komplikasi pada pasien diabetes melitus (*American Heart Association*, 2010). Hipotesis terkini menyatakan bahwa manifestasi dini pada lesi aterosklerosis adalah perubahan fungsi pada endotel atau biasa disebut disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan proses awal dari aterosklerosis pada DM dan non-DM serta lebih dini sebelum terjadinya perkembangan dari kelainan struktur aterosklerosis (Krentz *et al*, 2005). Aterosklerosis sendiri dapat terjadi pada seluruh pembuluh darah di tubuh tidak terkecuali pada membran glomerulus dimana disfungsi endotel akan menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dengan akibat protein

maupun albumin dapat menembus membran glomerulus (Calles-Escandon dan Cipolla, 2001).

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang sering terjadi. Di Amerika Serikat dan Eropa, diabetes dianggap sebagai penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir/ *end-stage renal disease (ESRD)*. Sebanyak 40% pasien nefropati diabetik di Amerika Serikat merupakan pasien ESRD (*American Diabetes Association*, 2004). Perkembangan komplikasi ini dapat diidentifikasi melalui kadar protein dalam urin. Ekskresi protein urin yang abnormal menunjukkan adanya kelainan pada ginjal ataupun risiko penyakit jantung dan pembuluh darah. Secara normal, protein urin diekskresikan oleh ginjal kurang lebih sebanyak 80 mg/ hari. Protein yang diekskresikan antara lain albumin, immunoglobulin, dan protein *Tamm-Horsfall* (Atkins *et al.*, 2003). Gambaran klinis awal yang menjadi tanda awal kelainan fungsi ginjal adalah keberadaan albumin dalam urin dengan kadar rendah tetapi abnormal yaitu mikroalbuminuria ($\geq 30\text{mg/ hari}$ atau $\geq 20\text{ }\mu\text{g/ menit}$). Kelainan ginjal yang terus berlanjut dan berkembang menjadi nefropati diabetik dapat ditunjukkan dengan peningkatan laju ekskresi albumin yang sangat abnormal yaitu makroalbuminuria atau albuminuria klinis ($\geq 300\text{ mg/ hari}$ atau $\geq 200\text{ }\mu\text{g/ menit}$) (*American Diabetes Association*, 2004). Munculnya albumin pada urin oleh karena adanya kelainan *barrier* glomerulus serta kelainan reabsorpsi albumin pada tubulus proksimal ginjal (Andersen S. *et al*, 2000). Kelainan-kelainan ini merupakan manifestasi dari disfungsi sistem endotelial yang dapat disebabkan oleh adanya berbagai reaksi

inflamasi dan oksidasi yang disusul proses penimbunan kolesterol oleh makrofag ke dalam endotel (aterosklerosis) (Arnlov J. *et al*, 2005).

Berdasarkan berbagai penjelasan di atas, peneliti ingin mengetahui peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

B. Perumusan Masalah

Apakah peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hubungan antara kadar kolesterol total dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.
- b. Untuk mengetahui hubungan antara kadar trigliserida dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.
- c. Untuk mengetahui hubungan antara kadar LDL-C (*Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

- d. Untuk mengetahui hubungan antara kadar HDL-C (*High Density Lipoprotein-Cholesterol*) dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.
- e. Untuk mengetahui pengaruh fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis :

Memberi informasi ilmiah di bidang Ilmu Penyakit Dalam mengenai peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Manfaat Praktis :

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat terutama pasien diabetes melitus tipe 2 mengenai pentingnya mengontrol fraksi lipid secara teratur sehingga dapat menghindari terjadinya komplikasi renal, kardiovaskuler, maupun komplikasi makrovaskuler lainnya. Selain itu penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai petunjuk diagnostik adanya disfungsi endotel secara luas dengan albuminuria sebagai marker.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolisme dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya (Gustaviani, 2006).

Pada diabetes melitus tipe 2, seorang pasien sebelumnya akan mengalami beberapa progresivitas yaitu berawal dari glukosa darah normal, lalu menuju ke tahapan toleransi glukosa terganggu (TGT), dan memasuki kondisi diabetes melitus tipe 2 (DeFronzo, 2009). Kedua keadaan ini, resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas, sangat berpengaruh dalam patogenesis diabetes melitus. Pada suatu kelompok yang memiliki faktor risiko yang tinggi, resistensi insulin sebenarnya telah terjadi jauh sebelum timbulnya gangguan homeostasis glukosa tetapi selama sel β pankreas masih dapat berfungsi baik dengan mensekresikan insulin dalam jumlah yang cukup, maka toleransi glukosa masih dalam keadaan normal (DeFronzo, 2009). Apabila terdapat kerusakan pada sel β pankreas, hal ini akan memicu timbulnya gangguan pada homeostasis glukosa.

Hiperglikemia yang terus menerus terjadi pada tubuh akibat pola makan yang buruk dapat memberikan kontribusi pada peningkatan resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin dari pankreas (Gastaldelli *et al.*, 2004).

Sejumlah faktor genetik dan faktor didapat telah terbukti terlibat dalam proses progresivitas gangguan sekresi insulin. Sel β pankreas mengalami kondisi yang konstan terhadap perubahan yang dinamis dalam plasma, dengan regenerasi yang terus berlanjut pada pulau Langerhans oleh sel endotel duktus dan apoptosis yang terjadi secara terus menerus. Abnormalitas yang multipel merupakan penyebab dari ketidakseimbangan neogenesis sel-sel pulau Langerhans dengan proses apoptosis (DeFronzo, 2004).

Sebuah penelitian pada anak kembar menunjukkan adanya bukti kuat peran faktor genetik yang menyebabkan gangguan sekresi insulin karena disfungsi sel β (Gautier *et al.*, 2001). Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Watanabe pada tahun 1999 dalam DeFronzo (2004) ditemukan bahwa sekelompok keluarga keturunan Finlandia yang mewarisi diabetes melitus tipe 2 memiliki abnormalitas pada kromosom 12.

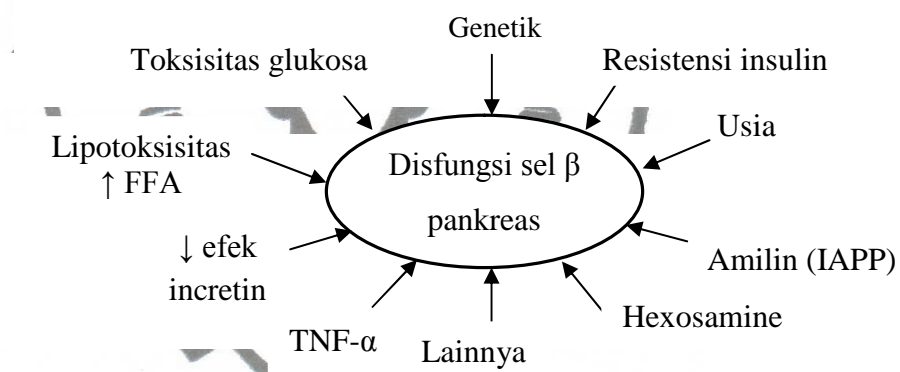
Glukotoksisitas dan lipotoksisitas dianggap juga sebagai faktor penyebab terganggunya sekresi insulin. Paparan terus menerus pada sel β pankreas oleh konsentrasi glukosa tinggi secara *in vitro* telah terbukti dapat menyebabkan gangguan pada transkripsi

gen insulin, dimana keadaan ini akan mempengaruhi penurunan sintesis dan sekresi insulin (DeFronzo, 2004). Hiperglikemia ekstraseluler menyebabkan terjadinya peningkatan ROS (*reactive oxygen species*) pada islet pankreas. Stres oksidatif akan memperburuk keadaan sel β pankreas. Aktivasi *c-Jun N terminal kinase* (JNK) oleh stress oksidatif akan menurunkan gen ekspresi dari insulin pada sel β pankreas, sehingga menurunkan sekresi insulin (Kaneto *et al*, 2005).

Selain itu, sel β pankreas juga peka pada peningkatan asam lemak bebas/ *free fatty acid* (FFA) dalam plasma. Di dalam sel β , FFA rantai panjang akan diubah dalam bentuk derivat lemak asil-KoA yaitu *fatty acyl-CoA* (Kharroubi *et al*, 2004). Peningkatan derivat secara akut akan merangsang eksositosis dan sekresi insulin. Akan tetapi, berbeda dengan efek yang terjadi apabila dalam keadaan akut, peningkatan secara kronik akan menstimulasi sintesis *ceramide*, yang merangsang pembentukan i-NOS (*inducible nitric-oxide synthase*). Keberadaan i-NOS akan meningkatkan ekspresi dari sitokin-sitokin penyebab inflamasi, termasuk IL-1 dan TNF- α , yang dapat mengganggu fungsi sel β dan menyebabkan apoptosis sel tersebut (DeFronzo, 2004).

Adanya hiperglikemia, peningkatan FFA, dan resistensi insulin pada diabetes tipe 2 dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel sehingga terjadi vasokonstriksi, inflamasi, dan

meningkatkan trombosis (Krentz *et al*, 2005). Peningkatan CRP (*C-reactive protein*) telah dilaporkan terjadi pada pasien diabetes tipe 2. Selain itu, peningkatan AGEs (*Advanced Glycation End Products*) akibat hiperglikemia meningkatkan stress oksidatif serta mengatur sintesis IL-1, IL-6, dan TNF- α , selanjutnya meningkatkan produksi CRP (Hayashi-Okana *et al*, 2002). Kadar CRP merupakan marker perkembangan penyakit kardiovaskuler pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Dehghan *et al*, 2007).



Gambar 1. Faktor penyebab sekresi insulin terganggu pada diabetes melitus tipe 2 (DeFronzo, 2004)

b. Klasifikasi

Secara klinis, diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu *insulin dependent diabetes melitus* atau *juvenile onset diabetes*, dimana individu kekurangan insulin secara total ataupun hampir total, sedangkan jenis yang lain adalah *non-insulin dependent diabetes melitus* atau *maturity onset*, dimana individu ini menunjukkan defisiensi insulin yang relatif. Walaupun begitu,

secara umum diabetes melitus merupakan suatu spektrum dari defisiensi insulin (Gustaviani, 2006).

Berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes dan gangguan toleransi glukosa, *American Diabetes Association* (ADA) memperkenalkan klasifikasi terbaru dari diabetes melitus yang telah disahkan oleh WHO dan dipakai di seluruh dunia (Scheingart, 2002). Klasifikasi etiologis diabetes melitus yang dicetuskan oleh ADA (2005):

1) Diabetes melitus tipe 1

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut:

- a) Melalui proses imunologik
- b) Idiopatik

2) Diabetes melitus tipe 2

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

3) Diabetes melitus tipe lain

- a) Defek genetik fungsi sel beta:
 - 1) Kromosom 12, HNF-1 α (dahulu MODY 3)
 - 2) Kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2)
 - 3) Kromosom 20, HNF-4 α (dahulu MODY 1)

- 4) Kromosom 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1, dahulu MODY 4)
 - 5) Kromosom 17, HNF-1 β (dahulu MODY 5)
 - 6) Kromosom 2, Neuro D1 (dahulu MODY 6)
 - 7) DNA mitokondria, lainnya
- b) Defek genetik kerja insulin: resistensi insulin tipe A, *leprechaunisme*, sindrom Rabson Mendenhall, diabetes lipoatrofik, lainnya.
- c) Penyakit eksokrin pankreas: pankreatitis, trauma/pankreatomi, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, lainnya.
- d) Endokrinopati: akromegali, sindrom *cushing*, feokromasitoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, lainnya.
- e) Karena obat/zat kimia: vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, diazoxid, agonis β adrenergik, tiazid, dilantin, interferon alfa, lainnya.
- f) Infeksi: rubella congenital, CMV, lainnya.
- g) Imunologi (jarang): sindrom “Stiff-man”, antibodi antireseptor insulin, lainnya.
- h) Sindrom genetik lain: sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, sindrom *Wolfram's*, *ataksia Friedreich's*, *chorea Huntington*, sindrom *Laurence-Moon-Biedl*,

distrofi miotonik, porfiria, sindrom Prader Willi, lainnya

4) Diabetes kehamilan/ gestasional

c. Gejala Klinis

Gejala khas diabetes melitus yang sering ditemukan pada pasien adalah poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan (Gustaviani, 2006). Gejala tersebut muncul karena kondisi hiperglikemia yang menyebabkan hiperosmolalitas darah. Pada pasien terjadi glikosuria karena kapasitas ginjal dalam menyerap kembali glukosa terlampaui. Ekskresi molekul glukosa yang aktif secara osmotik menyebabkan hilangnya sejumlah besar air (diuresis osmotik). Dehidrasi yang terjadi mengaktifkan mekanisme yang mengatur asupan air sehingga timbul polidipsia. Defisit glukosa intrasel menyebabkan polifagia pada pasien diabetes melitus. Terutama kurangnya penggunaan glukosa di sel-sel pusat kenyang hipotalamus. Keadaan ini menurunkan inhibisi pada pusat makan dan asupan makan meningkat. Defisit glikogen intrasel memacu proses glukoneogenesis yang berasal dari lemak ataupun asam amino. Kondisi yang didukung oleh adanya lipolisis akibat defisiensi insulin menyebabkan penurunan berat badan (Ganong, 2008b).

Keluhan lain yang mungkin dikemukakan oleh pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada pasien wanita (Gustaviani, 2006).

d. Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa darah. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik menggunakan bahan darah plasma vena. Terdapat perbedaan antara uji diagnostik diabetes melitus dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik dilakukan pada individu yang menunjukkan gejala/ tanda diabetes melitus. Sedangkan pemeriksaan penyaring dilakukan pada individu yang tidak menunjukkan gejala/ tanda diabetes melitus tetapi memiliki risiko menderita penyakit tersebut. Pemeriksaan penyaring berguna untuk menjangkau pasien diabetes melitus, toleransi glukosa terganggu (TGT), dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (Gustaviani, 2006).

Pemeriksaan penyaring dikerjakan pada kelompok dengan salah satu risiko diabetes melitus di bawah ini (Gustaviani, 2006):

- 1) Usia > 45 tahun
- 2) Berat badan lebih: $BBR > 110\%$ BB Ideal atau $IMT > 23$ kg/m²
- 3) Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
- 4) Riwayat diabetes melitus dalam garis keturunan
- 5) Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau BB lahir bayi > 4000 gram
- 6) Kolesterol HDL-C ≤ 35 mg/dl dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dl

Selain itu, pemeriksaan diabetes melitus dapat juga dilakukan dengan mengukur kadar hemoglobin A1c (HbA1c). Hemoglobin A1c merupakan suatu bentuk hemoglobin terglukasi yang diukur untuk mengidentifikasi konsentrasi glukosa plasma rata-rata selama jangka waktu yang lama. Proses terbentuknya HbA1c yaitu melalui jalur glikasi-non enzimatis oleh pemaparan hemoglobin terhadap glukosa plasma. Hemoglobin A merupakan protein yang terdapat pada eritrosit. Ketika terdapat glukosa dalam plasma, glukosa tersebut akan menempel dan terikat pada hemoglobin A. Kadar glukosa yang normal akan menghasilkan kadar HbA1c yang normal pula. Peningkatan kadar HbA1c akan meningkat seiring dengan peningkatan kadar glukosa plasma. Setelah glukosa menempel pada hemoglobin A, keberadaan HbA1c akan menetap sesuai dengan jangka hidup eritrosit selama 120 hari, sehingga kadar HbA1c dapat menjadi penanda kadar glukosa rata-rata selama beberapa dua hingga tiga bulan sebelum pemeriksaan (Nathan *et al.*, 2008).

Lu et al. (2010) dalam hasil penelitiannya mengungkapkan bahwa hasil pemeriksaan HbA1c memiliki kriteria sebagai berikut:

$\text{HbA1c} \leq 5,5\%$: negatif
$\text{HbA1c } 5,5\text{-}6,5\%$: memerlukan pemeriksaan lanjutan
$\text{HbA1c} \geq 6,5\%$: <i>almost as discriminating</i>
$\text{HbA1c} \geq 7\%$: positif

Pemeriksaan HbA1c juga dapat untuk menentukan terkontrolnya kondisi diabetes seseorang. Kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ pada pasien diabetes melitus dengan kadar glukosa puasa dan dua jam setelah makan dalam batas normal, menunjukkan bahwa penyakit diabetes pada pasien tersebut tidak terkontrol. Pada pemeriksaan HbA1c, beberapa faktor perancu seperti anemia atau hemoglobinopati harus disingkirkan (Lu *et al.*, 2009; Perkeni, 2006).

e. Komplikasi



Menurut Schteingart (2002), komplikasi diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu :

1) Komplikasi metabolik akut

Komplikasi metabolik yang paling serius adalah ketoasidosis metabolik yang disebabkan oleh perubahan relatif akut pada konsentrasi glukosa plasma. Apabila kadar insulin sangat menurun, pasien akan mengalami keadaan hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton. Peningkatan benda keton dalam plasma menyebabkan ketosis dan asidosis metabolik. Glukosuria dan ketonuria dapat menyebabkan diuresis osmotik yang berakhir pada kondisi dehidrasi dan kehilangan elektrolit. Pasien dapat menjadi hipotensi dan mengalami syok. Akhirnya terjadi

penurunan penggunaan oksigen otak, pasien akan mengalami koma dan meninggal.

Komplikasi lain yang sering terjadi adalah hipoglikemia pada pasien diabetes melitus tipe I setelah penyuntikan insulin. Hal ini disebabkan pasien memperoleh insulin lebih banyak dari yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa normal.

2) Komplikasi kronik jangka panjang

Komplikasi vaskuler jangka panjang diabetes melitus antarlain mikroangiopati dan makroangiopati. Dalam kondisi diabetes melitus tidak hanya terjadi gangguan dalam metabolisme karbohidrat, tetapi juga terjadi gangguan dalam metabolisme lemak dan protein. Gangguan dalam metabolisme lemak menyebabkan penurunan lipogenesis dan peningkatan lipolisis (Sherwood, 2001). Kondisi tersebut meningkatkan kadar lemak dalam darah, antarlain trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol total, dan VLDL-C (*very-low density lipoprotein*) maupun LDL-C (*low density lipoprotein*) yang merupakan media transportasi kolesterol dan trigliserida dalam darah. Apabila hal ini terus berlanjut, LDL-C yang telah teroksidasi dan mengandung banyak kolesterol akan diserap oleh makrofag yang dapat berubah menjadi sel busa dan tertimbun di endotel pembuluh darah (Ganong, 2008a). Penimbunan kolesterol di kapiler dapat menyebabkan proses

inflamasi dan pembentukan plak aterosklerosis yang menimbulkan beberapa komplikasi seperti retinopati, nefropati, dan neuropati.

Selain itu, pada pembuluh darah besar, defisiensi insulin juga memberikan akibat pada penimbunan sorbitol pada intima vaskuler, hiperproteinemia, dan kelainan pembekuan darah sehingga terjadi penyumbatan pembuluh darah yang memiliki gambaran seperti aterosklerosis. Apabila penyumbatan terjadi di arteri perifer maka dapat menimbulkan insufisiensi vaskuler perifer dan gangren serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika yang terkena adalah arteri koronaria dan aorta, maka dapat mengakibatkan angina dan infark miokardium.

2. Fraksi Lipid

a. Definisi

Fraksi lipid merupakan komponen dalam plasma yang meliputi kolesterol total, trigliserida, LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*), dan HDL-C (*high density lipoprotein cholesterol*) (King, 2011). Suatu kondisi yang menunjukkan peningkatan atau penurunan dari fraksi lipid tersebut disebut dislipidemia (Mansjoer *et al.*, 2000).

b. Metabolisme Lipid

Beberapa senyawa penting di dalam makanan dan tubuh diklasifikasikan sebagai lipid. Lipid meliputi asam

lemak dan turunannya, lemak netral (trigliserida), fosfolipid dan senyawa terkait, serta sterol. Trigliserida terdiri atas tiga asam lemak yang terikat ke gliserol (Ganong, 2008a; Botham dan Mayes, 2006).

Sebagian besar lipid plasma relatif tidak larut dalam air dan tidak beredar dalam bentuk bebas. Asam lemak bebas atau biasa disebut FFA (*free fatty acid*) di dalam plasma berikatan dengan albumin, sedangkan lipid yang lain seperti kolesterol, trigliserida, dan kolesterol diangkut dalam bentuk lipoprotein. Terdapat enam famili lipoprotein yaitu kilomikron, sisa kilomikron, VLDL-C (*very low density lipoprotein*), IDL-C (*intermediate density lipoprotein*), LDL-C (*low density lipoprotein*), dan HDL-C (*high density lipoprotein*). Kandungan protein pada lipoprotein disebut apoprotein. Apoprotein utama antaralain APO E, APO B, dan APO C. APO B memiliki dua bentuk yaitu bentuk yang memiliki berat molekul rendah (APO B-48) yang mengangkut pemindahan lipid dari usus dan bentuk yang memiliki berat molekul tinggi (APO B-100) yang mengangkut pemindahan lemak dari maupun ke jaringan (Ganong, 2008a; Guyton dan Hall, 2007a; Botham dan Mayes, 2006).

Hampir seluruh lemak dalam diet akan diabsorpsi oleh usus dan masuk ke dalam sistem limfe. Selama pencernaan,

sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Namun, saat melalui epitel usus, monogliserida dan asam lemak tersebut akan disintesis kembali menjadi molekul trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk kilomikron. Kolesterol dan fosfolipid yang diabsorpsi oleh usus juga akan memasuki kilomikron. Pada dinding kilomikron terdapat apoprotein B yang meningkatkan stabilitas suspensi dalam cairan limfe. Kilomikron kemudian ditranspor melalui duktus torasikus dan masuk ke vena pada pertemuan vena jugularis dan subklavia. Hidrolisis trigliserida dalam kilomikron terjadi sewaktu melewati kapiler jaringan adiposa atau hepar. Kedua jaringan tersebut banyak mengandung enzim lipoprotein lipase. Enzim ini terutama aktif di endotel kapiler tempat enzim akan menghidrolisis trigliserida dari kilomikron sehingga asam lemak dan gliserol dapat dilepaskan. Asam lemak segera terdifusi ke dalam sel adiposa dan sel hepar. Begitu berada di dalam sel-sel ini, asam lemak akan disintesis kembali menjadi trigliserida dengan gliserol baru yang disediakan dari proses metabolisme. Enzim lipoprotein lipase juga akan menghidrolisis fosfolipid dan melepaskan asam lemak untuk disimpan dalam sel melalui cara yang sama (Ganong, 2008a; Guyton dan Hall, 2007a).

Di dalam tubuh, asam lemak dipecah menjadi asetil-KoA, yang masuk ke siklus asam sitrat. Pemecahan utama terjadi di mitokondria oleh β -oksidasi. Energi yang dibentuk dari oksidasi asam lemak sebesar 44 mol ATP. Banyak jaringan yang dapat membentuk asam lemak dari asetil-KoA. Sebagian sintesis terjadi di mitokondria melalui proses pembalikan reaksi. Namun, sebagian besar sintesis asam lemak melalui jalur yang berbeda yang terutama terletak di luar mitokondria yaitu di mikrosom. Asam lemak yang terbentuk digabung dengan gliserol untuk membentuk trigliserida di dalam mitokondria. Untuk mengubah trigliserida yang telah terbentuk menjadi asam lemak bebas lagi, dibutuhkan enzim lipase peka hormon. Enzim tersebut akan memecah simpanan trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Asam lemak ini kemudian memasuki sirkulasi. Aktivitas lipase peka hormon meningkat oleh puasa serta stress dan menurun oleh makan dan insulin (Ganong, 2008a; Guyton dan Hall, 2007a).

VLDL-C terbentuk di hepar dan mengangkut trigliserida ke jaringan ekstrahepatik. Setelah sebagian besar trigliserida dikeluarkan oleh kerja lipoprotein lipase, VLDL-C menjadi IDL-C. IDL-C menyerahkan fosfolipid dan melalui kerja enzim plasma *lecithin-cholesterol acyltransferase*

(LCAT), mengambil ester kolestril yang terbentuk dari kolesterol di HDL-C. Sebagian IDL-C diserap oleh hepar dan sisanya melepaskan lebih banyak trigliserida dan protein di sinusoid hepar dan menjadi LDL-C. Selama perubahan tersebut, APO E telah hilang tetapi APO B-100 masih tetap ada. LDL-C menyediakan kolesterol untuk jaringan. Di hepar dan jaringan ekstrahepatik, LDL-C diambil melalui endositosis dengan perantara reseptor di *coated pits*. Reseptor tersebut mengenali komponen B-100. Dalam proses endositosis tersebut, *coated pits* terlepas membentuk vesikel berselubung dan kemudian membentuk endosom. Endosom akan menyatu dengan lisosom sehingga kolesterol yang terbentuk menjadi siap untuk memenuhi kebutuhan sel tersebut. Kolesterol di dalam sel juga menghambat sintesis kolesterol intrasel dengan menghambat *HMG-KoA reductase*. Reaksi ini merupakan kendali umpan balik bagi jumlah kolesterol di dalam sel tersebut (Ganong, 2008a; Botham dan Mayes, 2006; Guyton dan Hall, 2007a).

LDL-C juga diserap oleh sistem yang berafinitas lebih rendah di dalam makrofag dan beberapa sel lain. Selain itu, makrofag lebih banyak mengambil LDL-C yang teroksidasi. Reseptor LDL-C di makrofag dan sel terkait disebut *scavenger receptor*. Reseptor ini berbeda dengan reseptor

yang lain dan memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap LDL-C yang telah teroksidasi. Apabila mengandung jumlah LDL-C teroksidasi yang berlebihan, makrofag akan berubah menjadi *foam cell* (Ganong, 2008a).

Dalam keadaan mantap, kolesterol keluar masuk sel melalui *ABC cassette protein*, dan kolesterol ini diserap oleh HDL-C. Lipoprotein ini disintesis oleh usus dan hepar. Sistem HDL-C memindahkan kolesterol ke hepar untuk diekskresikan ke empedu. Dengan cara ini, kolesterol plasma dapat diturunkan (Ganong, 2008a; Botham dan Mayes, 2006; Guyton dan Hall, 2007a).

c. Diagnosis

Kriteria diagnosis kadar lipid dalam serum telah dirumuskan oleh *National Cholesterol Education Program* (NECP) dalam Adam J.M.F. (2006) sesuai seperti pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Kadar Lipid Serum Normal

Kolesterol total (mg/dl)	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
LDL-C (mg/dl)	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
HDL-C (mg/dl)	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserida (mg/dl)	
< 150	Optimal
150 – 199	Diinginkan
200 – 499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

(NECP dalam Adam J.M.F., 2006)

3. Albuminuria

a. Definisi

Albuminuria adalah keadaan dimana terdapat peningkatan ekskresi albumin dalam urin melebihi kadar normal yaitu dengan nilai ≥ 30 mg/hari atau ≥ 20 μ g/menit (Hendromartono, 2006).

Albumin adalah molekul dengan massa 66,00 D, terdapat dalam urin dalam konsentrasi yang sangat rendah. Pada proses filtrasi aktif glomerulus, sekresi albumin dapat meningkat tanpa adanya penyakit ginjal, keadaan ini disebut mikroalbuminuria (Orgentec, 2009). Mikroalbuminuria dianggap sebagai prediktor penting untuk timbulnya nefropati diabetik (Hendromartono, 2006). Fase awal nefropati asimtomatik dan perkembangannya dimulai setelah 5-8 tahun pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Jones dan Hutcher, 2006).

Clavant, *et al.* (2007) dalam penelitiannya menyatakan bahwa selain digunakan sebagai prediktor terhadap progresivitas penyakit ginjal, mikroalbuminuria juga dapat digunakan sebagai *screening* kelainan kardiovaskuler serta penyakit pembuluh darah perifer pada pasien diabetes dan hipertensi. Kadar protein yang cukup tinggi dalam urin mengindikasikan kerusakan pada ginjal. Sedangkan albuminuria memberikan gambaran adanya kerusakan *barrier* glomerulus dan mikroalbuminuria menunjukkan adanya indikasi disfungsi endotel pada glomerulus (Zeeuw, 2005).

b. Ginjal

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi untuk mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit, dan asam basa dengan cara filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Ginjal juga mengeluarkan sampah metabolisme dan zat-zat kimia asing, selain mensekresikan renin dan vitamin D (Kuntarti, 2006).

Unit fungsional ginjal adalah nefron terdiri dari kapsula Bowman, yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, yang selanjutnya menggabungkan diri ke duktus pengumpul. Glomerulus merupakan sebuah jaringan kapiler yang mengandung sampai lebih dari 50 cabang-cabang paralel kapiler yang saling beranastomose. Dinding glomerulus ini terdiri dari endotel yang tipis, membrana basalis, dan epitel visceral (podosit). Membrana basalis terletak antara endotel dan epitel visceral (Guyton dan Hall, 2007; Sherwood, 2001; Achmad, 2001).

Membrana basalis glomerulus dapat menjadi sawar yang selektif, baik untuk besarnya molekul maupun untuk muatan molekul bagi aliran makromolekul oleh karena membran ini selain memiliki pori-pori yang hanya dapat dilalui oleh molekul yang besarnya kurang dari 68 dalton juga terdiri dari berbagai macam glikoprotein, termasuk kolagen tipe IV dan V, laminin, fibronectin, dan glikosaminoglikan yang kaya akan heparin sulfat yang bermuatan negatif. Bagian anionik ini penting perannya dalam menentukan golongan muatan secara selektif pada sawar filtrasi. Sel-sel epitel visceral memiliki prosesus sitoplasmik yang panjang, membentuk pedikel prosesus yang sangat erat hubungannya dengan membrana basalis glomerulus. Ruangan di antara

pedikel prosesus yang berdekatan disebut celah filtrasi atau *slit diaphragma*. Pedikel prosesus mempunyai permukaan bermuatan negatif yang kaya akan asam sialik dan ini penting untuk mempertahankan fungsi dan struktur normal dari sawar filtrasi (Guyton dan Hall, 2007b; Sherwood, 2001; Achmad, 2001).

Proses filtrasi pada glomerulus disebut ultrafiltrasi glomerulus karena filtrat primer mempunyai komposisi sama seperti plasma kecuali makroprotein. Sel darah dan molekul-molekul besar seperti protein tertahan oleh pori-pori membran filtrasi oleh karena sifat selektif membran tersebut (Guyton dan Hall, 2007b; Achmad, 2001)

Apabila lapisan anion di permukaan berpindah atau hilang akan menyebabkan hilangnya kemampuan seleksi berdasarkan muatan, demikian halnya bila terjadi perubahan atau kerusakan terhadap seleksi ukuran filtrasi. Hal ini tampak pada berbagai keadaan seperti mikroalbuminuria atau proteinuria. Pada keadaan febris, sindroma nefrotik dengan kelainan minimal akan terjadi perubahan atau pergeseran lapisan ion, sedang pada nefropati diabetikus dan glomerulopati membranosa terjadi perubahan baik pada sawar selektif muatan maupun ukuran (Ganong, 2008c; Guyton, 2007b; Achmad, 2001).

Perubahan-perubahan hemodinamik intrarenal juga dapat mempengaruhi selektivitas glomerulus dengan akibat proteinuria. Peningkatan laju filtrasi glomerulus akan mengakibatkan peningkatan aliran plasma glomerulus dan tekanan hidrostatik. Perubahan-perubahan ini menimbulkan keadaan hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomerular yang akan menyebabkan terjadinya kerusakan kapiler glomerulus dan menimbulkan proteinuria, misalnya pada hipertensi (Guyton dan Hall, 2007b; Achmad, 2001).

Mesangium dipisahkan dari lumen kapiler oleh endothelium. Mesangium tersebut mengandung sel-sel mesangial dan dikelilingi oleh matrik mesangial. Sel-sel mesangial memberikan dukungan struktural bagi lengkung kapiler. Sel-sel tersebut mengandung sejumlah serat dan memiliki daya kontraksi. Kontraksi sel dapat membatasi filtrasi dengan mengurangi daerah filtrasi glomerulus. Kontraksi ini dirangsang oleh angiotensin II, vasopresin arginin, dan tromboksan, yang merupakan suatu respon yang dihambat oleh prostaglandin E_2 (Guyton dan Hall, 2007b, Ganong, 2008c; Achmad, 2001).

c. Diagnosis

Laju ekskresi albumin dijabarkan oleh Hendromartono (2006) pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Laju Ekskresi Albumin

Kondisi	Laju Ekskresi Albumin Urin		Perbandingan Albumin Urin-Kreatinin ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
	24 jam (mg/hari)	Sewaktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 - 300	20 - 200	30 – 300 (299)
Makroalbuminuria	> 300	> 200	> 300

(Hendromartono, 2006)

Tahap awal dari timbulnya mikroalbuminuria menunjukkan bahwa komplikasi diabetes pada ginjal masih bersifat reversibel dengan juga dilakukannya kontrol glukosa dan penurunan tekanan darah. Pendeteksian mikroalbuminuria sejak dini dapat digunakan sebagai upaya pencegahan dari progresivitas gagal ginjal tahap akhir dan timbulnya komplikasi kardiovaskuler (Wu, et al., 2005).

d. Pemeriksaan

Terdapat berbagai metode yang digunakan untuk mengukur kadar albuminuria. Salah satu metode pengukuran albuminuria adalah dengan memakai metode *standard office multi-test dipstick*. Akan tetapi pemeriksaan ini terlalu insensitif dan hanya bersifat kualitatif. Pemeriksaan yang paling sering digunakan adalah dengan menggunakan urin pagi lalu diukur perbandingan albumin dan kreatinin (*albumin-creatinin ratio*). Pemeriksaan ini dianggap sederhana dan memiliki hasil yang sesuai dengan pengukuran menggunakan urin 24 jam (Klassen, 2003).

Pengukuran albuminuria secara lebih sensitif dapat dilakukan dengan metode *immunoassay* seperti *immunoturbidimetry* atau *nephelometry*, RIA (*radioimmunoassay*), dan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (Klassen, 2003). Dengan metode *competitive-ELISA*, albuminuria dianggap sebagai suatu penetapan kadar imunologi enzim fasa-padat yang kompetitif dimana dirancang untuk mengukur secara kuantitatif albumin urin manusia. Microplate dilapisi dengan *highly purified human* albumin manusia (Orgentec, 2009).

Tahap-tahap reaksi pemeriksaan kadar albuminuria dengan metode *competitive-ELISA* (Orgentec, 2009):

1) Tahap 1

Kalibrator, kontrol dan sampel pasien, dipipetkan bersama-sama dengan *anti-h-Albuminperoxidase conjugate* ke dalam sumur-sumur dari microplate itu. Selama inkubasi 30 menit suatu *competitive binding* dari anti-Albumin mengikat sampel Albumin atau melapisi Albumin. Setelah inkubasi *microplate* dicuci dengan larutan pencuci untuk menghilangkan komponen tidak reaktif.

2) Tahap 2

Suatu solusi substrat kromogen sedang berisi TMB. TMB (3,3',5,5' *Tetramethyl-benzidine*) dibagikan ke dalam sumur-

sumur. Selama 15 menit pengeraman warna dari solusi itu berubah jadi biru. warna yang terbentuk dihentikan dengan menambahkan 1 M *hydrochloric acid* sebagai *stop solution*. Larutan akan berubah jadi kuning. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi albumin. *Optical density* dibaca dengan *microplate reader* dengan 450 nm.

4. Peranan Fraksi Lipid terhadap Timbulnya Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang berkaitan erat dengan insulin. Insulin bersifat anabolik, meningkatkan simpanan glukosa, asam lemak, dan asam amino. Hipersekresi insulin oleh pankreas dapat menyebabkan hipoglikemia. Begitu juga sebaliknya, defisiensi insulin baik absolut maupun relatif menimbulkan kondisi hiperglikemia yang dapat mengarah pada penyakit diabetes melitus. Mekanisme kerja insulin berkebalikan dengan glukagon. Glukagon bersifat katabolik, memobilisasi glukosa, asam lemak, dan asam amino dari intrasel menuju ke plasma (Guyton dan Hall, 2007a; Sherwood, 2001).

Insulin akan disekresikan dan bekerja secara optimal ketika glukosa darah meningkat. Sel β pankreas mensekresikan insulin dalam dua fase dengan pola bifasik. Fase pertama yaitu sesaat setelah makanan masuk ke dalam tubuh, dimana insulin diproduksi dalam jumlah yang cukup tinggi dan digunakan untuk menurunkan lonjakan glukosa darah. Setelah itu fase kedua yaitu fase ketika insulin disekresikan secara

proporsional sesuai dengan kenaikan kadar glukosa darah. Sebagai respons terhadap kerja insulin, hepar dan otot mengambil glukosa dan mengubahnya menjadi glikogen. Sedangkan jaringan adiposa mengambil glukosa lalu mengubahnya menjadi trigliserida (Ferrannini dan Mari, 2004).

Glukosa memasuki sel melalui difusi terfasilitasi (*facilitated diffusion*), atau melalui transport aktif sekunder dengan Na⁺ di sel usus dan ginjal. Di otot, jaringan adiposa, dan sebagian jaringan lain, glukosa memasuki sel dengan bantuan *glucose transporter* (GLUT) di membran sel. Terdapat tujuh *glucose transporter* yang berbeda-beda dan diberi nama GLUT 1-7. GLUT 4 merupakan *glucose transporter* di jaringan otot dan adiposa yang sangat peka oleh rangsangan insulin. Kerja insulin dalam metabolisme glukosa adalah dengan cara meningkatkan jumlah GLUT. Jaringan yang peka terhadap insulin memiliki reseptor insulin di membran setiap selnya. Apabila reseptor tersebut teraktivasi, vesikel-vesikel dalam sel yang memuat banyak molekul GLUT 4 akan bergerak cepat dengan mengaktifkan fosfoinositol 3-kinase menuju membran sel dan berfusi sehingga dapat menyelipkan molekul GLUT 4 ke permukaan membran sel. Saat kerja insulin terhenti, membran sel yang memiliki GLUT 4 di permukaannya mengalami endositosis dan transporter tersebut disimpan lagi ke dalam vesikel untuk pajanan insulin berikutnya (Ganong, 2008b; Boden dan Laakso, 2004).

Insulin juga meningkatkan pemasukan glukosa ke dalam sel hepar tetapi bukan melalui peningkatan jumlah GLUT 4, melainkan dengan memicu glukokinase. Hal ini meningkatkan fosforilasi glukosa sehingga kadar glukosa bebas intrasel tetap rendah dan mempermudah masuknya glukosa ke dalam sel (Ganong, 2008b).

Dalam metabolisme lemak, insulin memberikan pengaruhnya melalui lipase peka hormon (*hormone-sensitive lipase*). Lipase peka hormon merupakan enzim yang berfungsi mengkatalisis pemecahan simpanan trigliserida dalam sel menjadi asam lemak dan gliserol (lipolisis). Keberadaan insulin akan mengurangi aktivitas enzim tersebut sehingga dapat mengurangi terjadinya lipolisis. Selain itu, insulin juga berpengaruh pada peningkatan sintesis enzim lipase lipoprotein. Lipase lipoprotein merupakan enzim yang berada di endotel sel adiposa dan sel hepar yang berfungsi dalam pemecahan trigliserida dalam kilomikron menjadi asam lemak bebas dan gliserol untuk disimpan di dalam sel (lipogenesis). Apabila terdapat defisiensi insulin, sintesis enzim tersebut akan berkurang sehingga terjadi penurunan lipogenesis dan peningkatan jumlah trigliserida dan asam lemak bebas dalam plasma (Ganong, 2008b; Sherwood, 2001).

Meningkatnya FFA dan glukosa merupakan predisposisi terhadap peningkatan sintesis hepar terhadap trigliserida dan meningkatnya trigliserida dalam plasma akan berdampak pada menurunnya kadar HDL. (Opie, 2006). Hipertrigliseridemia

berhubungan kuat dengan kehadiran LDL-C dan penurunan HDL-C. Hipertrigliserida akan menyebabkan peningkatan VLDL-C sehingga terjadi pula peningkatan LDL-C yang juga merupakan indikasi adanya peningkatan kolesterol dalam plasma (Brunzel, 2007).

Permukaan luminal pembuluh darah normal diselubungi oleh selapis sel endotel yang menempel pada matriks subendotel. Sel endotel memiliki berbagai fungsi yang penting salah satunya adalah sebagai *barrier* semipermeabel yang mencegah masuknya molekul ukuran besar ke dalam subendotel (Esper *et al*, 2006). Selain itu endotel memiliki peranan penting sebagai pengatur homeostasis vascular dan keseimbangan vasomotor. Dalam menjalankan fungsi tersebut, endotel memodulasi relaksasi dan kontraksi otot polos pembuluh darah, sehingga terjadi mekanisme vasodilatasi dan vasokonstriksi (Davignon dan Ganz, 2004; Verma dan Anderson, 2002).

Endotel mengatur keseimbangan homeostasis dengan mengontrol produksi komponen protrombotik dan antitrombotik, fibrinolitik dan antifibrinolitik, oksidasi dan antioksidasi, serta mengatur proliferasi dan migrasi sel, aktivasi dan adhesi leukosit, maupun proses inflamasi dan imunologi (Esper *et al*, 2006).

Berbagai proses yang menstimulasi proses vasodilatasi berhubungan erat dengan keberadaan *nitrit oxide* (NO) dimana

NO akan menyebrangi tunika intima endotel, menuju jaringan otot polos, dan menyebabkan relaksasi otot polos (Syndow *et al*, 2005; Esper *et al*, 2006). NO disintesis dari L-arginine karena adanya aktivasi oleh enzim *nitrit oxide synthase* (eNOS). Untuk pembentukan eNOS diperlukan kofaktor *tetrahydrobiopterin* (BH4) sehingga defisiensi BH4 akan menyebabkan penurunan produksi NO. Insulin meningkatkan produksi NO melalui jalur untuk sintesis BH4 (Verma dan Anderson, 2002). Terdapat tiga jenis eNOS yang telah diketahui, yaitu NOS-I yang berasal dari jaringan saraf, NOS-III dari sel endotel, dan yang terakhir yaitu inducible NOS-II yang diekspresikan oleh makrofag dan sel endotel selama timbulnya efek proinflamasi yang dihasilkan oleh sitokin (Esper *et al*, 2006). NO selain sebagai vasodilator, juga berperan dalam menurunkan permeabilitas vaskuler dan sintesis molekul yang dapat merangsang adhesi limfosit. NO juga mengurangi agregasi platelet, oksidasi jaringan, inflamasi, aktivasi faktor trombogenik, serta mencegah ekspresi sitokin proaterogenik dan proinflamasi (Verma dan Anderson, 2002).

Sel endotel juga mensekresikan angiotensin-II sebagai antagonis dari NO dimana angiotensin-II akan memberikan pengaruh yang berkebalikan dari mekanisme kerja NO terhadap sel endotel. Dengan keberadaan kedua substansi tersebut, keseimbangan homeostasis akan terjaga (Endemann dan Schiffrin, 2004; Kawano *et al*, 2000). Akan

tetapi, faktor kardiovaskuler klasik (hiperkolesterolemia, hipertensi, rokok, diabetes) dan faktor kardiovaskuler baru (hiperhomosisteinemia, lipoprotein Lp(a), dan infeksi) dapat menyebabkan proses stres oksidatif yang mempengaruhi kemampuan sel endotel dan membawanya pada suatu keadaan yang disebut disfungsi endotel (Achmad, 2001). Proses stres oksidatif akan menstimulasi replikasi NF-kB yang memacu produksi sitokin proaterogenik seperti TNF- α , IL-1, IL-6, sintesis dan aktivitas angiotensi-II, serta menyebabkan penghambatan aktivitas NOS-III.

Molekul LDL-C sangat mudah untuk dioksidasi dikarenakan molekulnya yang sangat kecil. LDL-C teroksidasi menyerang tunika intima dan menstimulasi produksi fosfolipid yang dapat mengaktifasi molekul penyebab adhesi dan atraksi monosit. Keadaan tersebut dapat menimbulkan efek sitotoksik endotel yang meningkatkan aktivitas gen penyebab inflamasi dan berujung pada disfungsi endotel. LDL-C teroksidasi banyak ditemukan pada lapisan subendotelial dan mengaktifkan monosit menjadi makrofag. Monosit yang telah berubah menjadi makrofag akan memfagositosis LDL-C. Akumulasi progresif dari makrofag ini akan memodulasi fenotip yang dimiliki untuk berubah menjadi *foam cell*/ sel busa. Sel busa merupakan komponen utama dari

deposit lemak yang merupakan langkah awal dalam pembentukan plak aterosklerosis (Esper *et al*, 2006).

HDL-C dan apolipoprotein A-1 memiliki efek antitrombogenik dan protektif vaskuler secara langsung. HDL-C memiliki efek antioksidan karena keberadaan paraoxonase, enzim yang secara predominan membawa apolipoprotein A-1 dan J, komponen antioksidan yang sangat hebat. Selain itu, keduanya juga menunjukkan efek antiinflamasi, antitrombotik, profibrinolitik, menghancurkan fosfolipid yang toksik, serta menstimulasi transportasi kolesterol ke hepar. Dengan berbagai efek tersebut, HDL-C mencegah kelangsungan proses disfungsi endotel (Shah *et al*, 2001).

Produk oksidasi seperti *superoxide anion* (O_2^-), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *hydroxyl radical* (HO), *hypochlorous acid* (HOCl), dan lipid radikal, diproduksi sebagai metabolisme aerob normal. Molekul-molekul ini memiliki reaktivitas yang sangat tinggi terhadap molekul biologi lainnya dan bergabung menjadi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Keberadaan ROS, terutama *superoxide anion*, dapat mengoksidasi NO dan mengubahnya menjadi *peroxynitrite* (ONOO), molekul inaktif yang dapat menimbulkan proses oksidasi lainnya. ONOO selanjutnya dapat mengoksidasi tetra-hidrobioptrin yang merupakan kofaktor bagi NOS (Esper *et al*, 2006).

Kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus juga dapat menstimulasi terjadinya stres oksidatif. Hiperglikemia kronik yang terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 mengakibatkan stress oksidatif dengan melalui empat mekanisme, yaitu peningkatan *polyol pathways flux*, bentukan AGEs, aktivasi PKC, dan *hexosamine pathways flux* (Brownlee, 2005; Newsholme *et al*, 2007).

Hiperglikemia dapat menyebabkan glikosilasi protein maupun fosfolipid yang dapat meningkatkan stres oksidatif intraseluler dan membentuk *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs). Fagosit memiliki reseptor special untuk AGEs. Aktivasi fagosit bergantung pada banyaknya komponen lipoprotein yang teroksidasi, terutama LDL-C teroksidasi. Aktivasi fagosit akan merangsang respon inflamasi-imunologi dan respon trombogenesis melalui produksi tromboksan A₂ dan induksi agregasi platelet (Jones dan Hutcher, 2006; Kusunoki *et al*, 2003).

Hiperglikemia juga memicu peningkatan glukosa intraseluler dengan perubahan *polyol pathways* yang dimetabolisme oleh enzim *aldose reductase* menjadi sorbitol. Dalam proses ini NADPH intraseluler berfungsi sebagai kofaktor. NADPH juga diperlukan sebagai kofaktor oleh enzim *glutathion reductase* untuk regenerasi *glutathion* (GSH). GSH merupakan antioksidan penting dalam mekanisme intraseluler,

sehingga penurunan kadar GSH meningkatkan kerentanan sel terhadap stres oksidatif (Brownlee, 2005; Newsholme *et al*, 2007).

Selain itu, hiperglikemia juga mengaktivasi PKC (*protein kinase C*) yang berefek terhadap produksi molekul proangiogenik *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berimplikasi terhadap neovaskularisasi (karakteristik sebagai retinopati diabetik), peningkatan aktivitas vasokonstriktor endotelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), produksi molekul profibrinogenik serupa *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang akan memicu deposisi matrik ekstraseluler dan material membran basal, produksi molekul prokoagulan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang memicu penurunan fibrinolisis dan kemungkinan terjadinya oklusi vaskuler, serta produksi sitokin pro-inflamasi oleh sel endotel vaskuler (Spoeltra *et al*, 2001; Kusunoki *et al*, 2003; Jones dan Hutcher, 2006).

Glomerulus merupakan sebuah jaringan kapiler yang mengandung cabang-cabang paralel kapiler yang saling beranastomose. Dinding glomerulus ini terdiri dari endotel yang tipis, membrana basalis, dan epitel visceral (podosit) (Guyton dan Hall, 2007b). Membrana basalis glomerulus dapat menjadi sawar yang selektif, selain karena membran ini memiliki pori-pori yang hanya dapat dilalui oleh molekul yang besarnya kurang dari 68 dalton juga terdiri dari berbagai macam glikoprotein, termasuk

kolagen tipe IV dan V, laminin, fibronectin, dan glikosaminoglikan yang kaya akan heparin sulfat yang bermuatan negatif. Bagian anionik ini penting perannya dalam menentukan golongan muatan secara selektif pada sawar filtrasi (Achmad, 2001).

Anion proteoglikan tersebut jumlahnya sangat berkurang pada diabetes. Akibat reaksi glikosilasi non enzimatis akan memperlemah *binding capacity* antara anion tersebut dengan jaringan kolagen dan membrana basalis pembuluh darah, mengakibatkan lepasnya molekul-molekul protein yang bermuatan negatif seperti albumin yang menembus membrana basalis menuju ekstrasvaskuler. Salah satu manifestasi klinisnya adalah terjadinya albuminuria (Achmad, 2001).

Fase awal manifestasi klinis yang disebut dengan nefropati asimtomatik ini mulai berkembang setelah lima hingga delapan tahun pada diabetes melitus tipe 2. Beberapa mekanisme yang telah diteliti diantaranya, hiperglikemia, hiperfiltrasi, peningkatan viskositas darah, peningkatan tekanan glomerular, albumin, protein kinase C, *growth factor*, *Advanced Glycation End Products* (AGEs), *oxidative stress*, dan hiperkolesterolemia (Jones dan Hutcher, 2006; Kusunoki *et al*, 2003).

B. KERANGKA PEMIKIRAN



C. Hipotesis

Fraksi lipid memiliki peranan dalam meningkatkan risiko timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional analitik dengan menggunakan analisis multivariat untuk mengetahui peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengambilan sampel dan pemeriksaan laboratorium dilaksanakan di Poliklinik Penyakit Dalam dan Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi pada bulan September hingga Desember 2011.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi.

2. Sampel penelitian

Pasien diabetes melitus tipe 2 Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3. Besar sampel

Karena pada penelitian ini digunakan analisis multivariat, rasio jumlah subyek dan variabel independen tidak boleh kurang dari 5:1.

Jumlah sampel yang dibutuhkan adalah:

$$n = 15 \text{ sampai } 20 \text{ subyek per variabel independen}$$

Bila jumlah variabel independen/ prediktor (m) ≤ 5 , terdapat alternatif rumus ukuran sampel lainnya, yaitu:

$$n > 50 + m$$

Berdasarkan rumus di atas, maka jumlah sampel untuk penelitian ini adalah $n > 50 + 4$. Jadi minimal dibutuhkan sebanyak 55 sampel (Murti, 2010).

a. Kriteria inklusi dan eksklusi

1) Kriteria inklusi

- a) Penderita diabetes melitus tipe 2, menderita DM selama empat hingga sepuluh tahun (Jones dan Hutcher, 2006; Kusunoki *et al*, 2003)
- b) Usia 30 - 75 tahun
- c) HbA1c meningkat ($> 6,0\%$)
- d) Kreatinin serum normal ($< 1,1 \text{ mg/dl}$)
- e) Albumin serum normal ($3,5 - 5,2 \text{ mg/dl}$)
- f) Bersedia sebagai subyek penelitian

2) Kriteria eksklusi

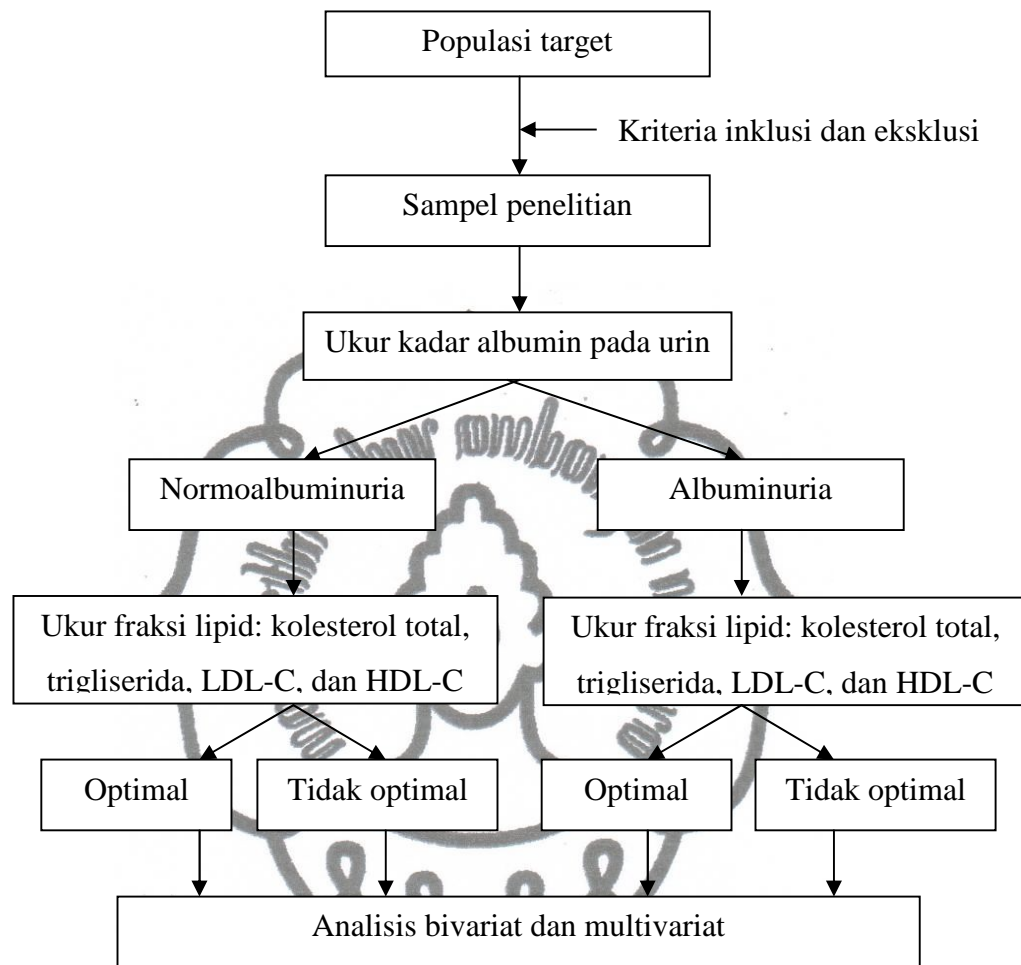
- a) Gangguan ginjal, seperti infeksi saluran kemih, penyakit ginjal kronik, sindroma nefrotik, dan batu saluran kemih

- b) Hipertensi disingkirkan jika tekanan darah sistolik > 120 mmHg dan tekanan darah diastolik > 90 mmHg
- c) Kehamilan
- d) Mengonsumsi obat-obatan penurun kadar profil lipid
- e) Obesitas ($IMT \geq 25$ dan lingkar perut ≥ 90 cm (laki-laki) atau ≥ 80 cm (wanita)) (WHO dalam Sugondo, 2000)
- f) Riwayat stroke/ penyakit jantung koroner
- g) Olahragawan (aktivitas fisik > 420 menit/minggu) (AHA, 2010)
- h) Alkoholisme
- i) Perokok aktif

D. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *non-probability sampling* dengan teknik *consecutive sampling* dimana semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah yang dibutuhkan terpenuhi (Sastroasmoro, 2008).

E. Skema Penelitian



Gambar 3. Skema Penelitian

F. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Fraksi lipid
2. Variabel terikat : Albuminuria
3. Variabel luar
 - a. Terkendali :
 - 1) Usia
 - 2) Jenis kelamin

- 3) Glukosa darah
 - 4) Gangguan ginjal
 - 5) Tekanan darah
 - 6) Perokok aktif
 - 7) Alkoholisme
 - 8) Aktivitas sehari-hari
 - 9) Obat-obatan yang mempengaruhi hasil penelitian
- b. Tidak terkendali
- 1) Asupan nutrisi

G. Definisi Operasional Variabel

1. Fraksi Lipid

Fraksi lipid merupakan komponen dalam plasma yang meliputi kolesterol total, trigliserida, LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*), dan HDL-C (*high density lipoprotein cholesterol*) (King, 2011).

a. Kolesterol Total

Kolesterol merupakan lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma (Botham dan Mayes, 2006). Kadar kolesterol total dalam serum telah dirumuskan oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP) dalam Adam J.M.F. (2006) dengan kriteria optimal (< 200 mg/dl) dan meningkat (≥ 200 mg/dl).

Skala kategorikal dan rasio. Cara pengukuran menggunakan uji laboratorium.

b. Trigliserida

Trigliserida merupakan salah satu dari komponen lipid plasma yang terdiri atas sterol dan asam lemak. Kadar trigliserida dalam serum telah dirumuskan oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP) dalam Adam J.M.F. (2006) dengan kriteria optimal (< 150 mg/dl) dan meningkat (≥ 150 mg/dl). Skala kategorikal dan rasio. Cara pengukuran menggunakan uji laboratorium.

c. LDL-C (*Low Density Lipoprotein-Cholesterol*)

LDL-C merupakan kolesterol yang ditransfer menuju jaringan ekstrahepatik oleh LDL. Kadar LDL-C dalam serum telah dirumuskan oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP) dalam Adam J.M.F. (2006) dengan kriteria optimal (< 100 mg/dl) dan meningkat (≥ 100 mg/dl). Skala kategorikal dan rasio. Cara pengukuran menggunakan uji laboratorium.

d. HDL-C (*High Density Lipoprotein-Cholesterol*)

HDL-C merupakan kolesterol yang diangkut oleh HDL menuju hepar untuk diekskresikan dalam bentuk empedu. Kadar HDL-C dalam serum telah dirumuskan oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP) dalam Adam J.M.F. (2006) dengan kriteria optimal (≥ 40 mg/dl) dan menurun (< 40

mg/dl). Skala kategorikal dan rasio. Cara pengukuran menggunakan uji laboratorium.

2. Albuminuria

Albuminuria adalah keadaan dimana terdapat peningkatan ekskresi albumin dalam urin lebih besar dari kadar normal. Dalam penelitian ini, kondisi albuminuria yang dimaksud adalah mikroalbuminuria dengan metode *competitive ELISA* (*Enzim-linked Immunoborbant Assay*) menggunakan urin sewaktu. Nilai albuminuria apabila menggunakan urin dengan metode ini adalah 30-300 $\mu\text{g/ml}$ (Orgentec, 2009). Skala kategorikal dan rasio.

H. Instrumen Penelitian

1. Identitas pribadi

Lembar kuisisioner yang berisi data pribadi dari populasi. Lembar ini selain bertujuan untuk mengetahui identitas pribadi responden, juga berfungsi untuk menyeleksi responden.

2. Rekam medis pasien

Instrumen ini digunakan untuk memastikan bahwa individu yang akan menjadi sampel merupakan pasien diabetes melitus tipe 2 dan untuk mengetahui riwayat medis pasien.

3. Timbangan, alat pengukur tinggi badan, dan pita ukur

Alat ini digunakan untuk mengukur berat badan (BB), tinggi badan (TB), dan lingkar perut (LP) sehingga dapat digunakan untuk menghitung

Indeks Massa Tubuh (IMT) dan status gizi pasien.

4. *Sphygmomanometer aneroid*

Alat ini digunakan untuk mengukur tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien.

5. Gelas takar dan pot urin

Alat ini digunakan untuk menampung dan mengukur volume urin pasien untuk keperluan pengukuran kadar albuminuria.

6. Uji laboratorium

Prosedur ini dilakukan untuk mengetahui:

- a. Kadar glukosa darah
- b. Kadar HbA1c
- c. Kadar albuminuria
- d. Kadar kreatinin serum
- e. Kadar profil lipid antarlain kolesterol total, trigliserida, LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*), dan HDL-C (*high density lipoprotein cholesterol*)

I. Protokol Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui tahapan sebagai berikut :

1. Peneliti meminta surat izin penelitian ke bagian skripsi yang ditujukan ke Direktur RSUD Dr. Moewardi.
2. Setelah mendapatkan izin, peneliti mendapatkan surat pengantar ke bagian Diklit RSDM. Dari bagian Diklit, peneliti mendapatkan surat pengantar ke

Poliklinik Penyakit Dalam dan Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi.

3. Kemudian peneliti memeriksa rekam medis pasien yang dimiliki Poliklinik Penyakit Dalam dan Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi untuk mengambil data dan memastikan pasien memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi untuk menjadi sampel.
4. Peneliti menjelaskan alur penelitian kepada sampel dan memberi gelas takar maupun pot urin untuk menampung dan mengukur volume urin yang dibawa oleh sampel satu bulan kemudian saat pemeriksaan laboratorium berikutnya.
5. Setelah satu bulan, peneliti mengumpulkan urin dari sampel dan melakukan pengambilan darah lalu melakukan uji laboratorium.
6. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan teknik analisis data yang telah dipilih.

J. Teknik Analisis

Teknik analisis yang digunakan adalah analisis bivariat dan multivariat dengan beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Uji normalitas data dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* (Budiarto, 2004). Apabila data tidak terdistribusi normal, maka dilakukan transformasi data untuk mengubah data sehingga dapat terdistribusi normal (Ghozali, 2005).

2. Analisis bivariat berupa uji *chi-square* untuk menilai hubungan antara masing-masing variabel bebas dengan variabel terikat. Apabila data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *chi-square* yaitu *expected value* > 5 , maka dilakukan uji alternatifnya yaitu uji *Fisher's Exact* (Dahlan, 2011a).
3. Analisis multivariat berupa regresi linier untuk menganalisis hubungan antara satu variabel terikat berskala numerik dengan lebih dari satu variabel bebas dengan skala numerik (Tumbelaka *et al.*, 2007).

Persamaan regresi linier mempunyai rumus umum sebagai berikut:

$$y = \text{konstanta} + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + \dots + a_nX_n$$

Y = variabel terikat (albuminuria)

X₁ = variabel bebas (kolesterol total)

X₂ = variabel bebas (trigliserida)

X₃ = variabel bebas (LDL-C)

X₄ = variabel bebas (HDL-C)

a₁, a₂, a₃, a₄ = koefisien regresi tiap variabel

4. Apabila analisis multivariat dengan regresi linier memang tidak dapat dilakukan karena distribusi data yang tidak normal, maka digunakan uji regresi logistik dengan skala variabel kategorikal (Dahlan, 2011b).

$$P = \frac{1}{1}$$

$$y = \text{konstanta} + a_1X_1 + a_1X_1 + \dots + a_nX_n$$

P = probabilitas

a = koefisien variabel bebas

e = bilangan natural = 2,718

X_1 = variabel bebas

y = variabel terikat

X_2 = variabel bebas



BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Moewardi pada tanggal 6 September hingga 23 Desember 2011. Dengan metode *consecutive sampling*, diperoleh subyek penelitian sebanyak 60 orang yang terdiri dari 30 orang dengan albuminuria dan 30 orang dengan normoalbuminuria setelah dilakukan pemeriksaan *ELISA*. Seluruh subyek penelitian merupakan pasien yang telah menderita diabetes melitus tipe 2 selama minimal empat tahun, terdiri atas 35 perempuan dan 25 laki-laki. Secara lengkap karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian (n=60)

Variabel	Mean \pm SD	Albuminuria	Normoalbuminuria	p
Usia (tahun)	58,55 \pm 7,721	58,30 \pm 7,66	58,80 \pm 7,90	0,475
Lama DM (tahun)	6,43 \pm 2,431	6,40 \pm 2,50	6,47 \pm 2,40	0,597
BB (kg)	59,38 \pm 10,304	55,10 \pm 7,35	63,67 \pm 11,14	0,051
TB (cm)	157,27 \pm 7,197	157,43 \pm 5,86	157,10 \pm 8,42	0,088
IMT (kg/m ²)	23,91 \pm 3,03	22,20 \pm 2,41	25,63 \pm 2,60	0,781
Sistole (mmHg)	136,17 \pm 17,67	139 \pm 16,89	133,33 \pm 18,26	0,910
Diastole (mmHg)	89 \pm 11,82	92,17 \pm 11,42	85,83 \pm 11,53	0,611
Kreatinin (mg/dl)	0,88 \pm 0,22	0,88 \pm 0,21	0,88 \pm 0,23	0,683
HbA1c (%)	9,22 \pm 1,97	9,03 \pm 1,49	9,42 \pm 2,36	0,058

(Data primer, 2011)

Keterangan:

BB: berat badan; TB: tinggi badan; IMT: indeks massa tubuh; LDL-C: *low density lipoprotein-cholesterol*; HDL-C: *high density lipoprotein-cholesterol*; TG: trigliserida; SD: standar deviasi; $p < 0,05$

B. Analisis Variabel

1. Kadar Albuminuria

Dari pemeriksaan ELISA pada penelitian ini, dipilih 30 sampel dengan albuminuria (30-300 $\mu\text{g/ml}$) dan 30 sampel dengan normoalbuminuria ($< 30 \mu\text{g/ml}$).

Tabel 4. Distribusi albuminuria sampel

Klasifikasi Albuminuria	Frekuensi	Persen (%)
Normoalbuminuria ($< 30 \mu\text{g/ml}$)	30	50
Albuminuria (30-300 $\mu\text{g/ml}$)	30	50
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Karakteristik data kadar albuminuria menunjukkan *mean* \pm SD sebesar $58,39 \pm 68,81$, dengan *mean* albuminuria $101,32 \pm 75,98$ dan normoalbuminuria $15,46 \pm 6,92$.

Karena data ini akan diuji dengan menggunakan analisis multivariat regresi linier, ada beberapa syarat yang harus dipenuhi termasuk salah satunya adalah distribusi data yang normal. Normalitas distribusi data dapat diukur dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*

karena jumlah subyek lebih dari 50 orang. Di bawah ini adalah hasil uji normalitas data albuminuria.

Tabel 5. Hasil uji normalitas dan transformasi data kadar albuminuria

Variabel	Kolmogorov Smirnov (<i>p</i>)
Albuminuria (normalitas)	0,000
Albuminuria (transformasi)	0,038

(Data primer, 2011)

Distribusi data dikatakan normal apabila nilai $p > 0,05$. Pada (tabel 5) dapat diketahui bahwa distribusi data untuk kadar albuminuria tidak normal. Oleh karena itu distribusi data kadar albuminuria perlu dinormalkan terlebih dahulu melalui proses transformasi dengan menggunakan Log 10. Setelah dilakukan proses transformasi, distribusi data kadar albuminuria tetap tidak dapat dinormalkan. Hal tersebut berarti penelitian ini tidak dapat menggunakan uji parametrik regresi linear melainkan menggunakan uji alternatifnya yaitu analisis regresi logistik dengan menggunakan skala variabel kategorikal.

2. Kadar Profil Lipid

Kadar profil lipid pada distribusi sampel dibedakan menjadi dua kategori yaitu dislipidemia dan non-dislipidemia dengan ditandai adanya peningkatan atau penurunan pada salah satu profil lipid.

Tabel 6. Distribusi kadar profil lipid sampel

Klasifikasi	Frekuensi	Persen (%)
Dislipidemia	50	83,3
Tidak	10	16,7
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat dengan menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara kadar profil lipid dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2. Di bawah ini adalah hasil analisis uji *chi-square*.

Tabel 7. Uji *Chi-Square* hubungan antara profil lipid dengan albuminuria

		Albuminuria		Jumlah	OR	x ²	p
		Albuminuria	Normo				
Profil lipid	Dislipid	29	21	50	12,429	7,680	0,006
	Tidak	1	9	10			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Dari (tabel 7) dapat diketahui nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar profil lipid dengan albuminuria dengan nilai OR (*odds ratio*) sebesar 12,429 sehingga pada pasien dengan dislipidemia dapat timbul risiko albuminuria 12 kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak mengalami dislipidemia.

3. Kadar Kolesterol Total

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini, didapatkan hasil 32 sampel memiliki kadar kolesterol yang optimal (< 200 mg/dl)

sedangkan 28 sampel yang lain memiliki kadar kolesterol yang meningkat (> 200 mg/dl).

Tabel 8. Distribusi kadar kolesterol total sampel

Klasifikasi Kadar Kolesterol	Frekuensi	Persen (%)
Optimal (< 200 mg/dl)	32	53,3
Meningkat (≥ 200 mg/dl)	28	46,7
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Karakteristik data kadar kolesterol total menunjukkan $mean \pm SD$ sebesar $193,30 \pm 42,50$, dengan $mean$ pada pasien dengan albuminuria sebesar $202,57 \pm 42,09$ dan pada pasien dengan normoalbuminuria $184,03 \pm 41,54$. Dari uji beda T didapatkan perbedaan rerata kadar kolesterol total pada albuminuria dan normoalbuminuria dengan nilai signifikansi 0,028 ($p < 0,05$) sehingga didapatkan perbedaan kadar kolesterol total yang signifikan antar kedua kelompok. Hasil uji normalitas data kadar kolesterol total menunjukkan nilai $p = 0,131$ sehingga dapat diketahui bahwa distribusi data untuk kadar kolesterol total dalam kondisi normal.

Tabel 9. Uji *Chi-Square* hubungan antara kolesterol total dengan albuminuria

		Albuminuria		Jumlah	OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo				
Kolest. total	Meningkat	20	12	32	3	4,286	0,038
	Optimal	10	18	28			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Dari (tabel 9) dapat diketahui nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar kolesterol total dengan albuminuria dengan nilai OR (*odds ratio*) sebesar 3 sehingga pada pasien dengan kadar kolesterol total meningkat (> 200 mg/dl) dapat timbul risiko albuminuria tiga kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak.

4. Kadar LDL-C

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini, didapatkan hasil 34 sampel memiliki kadar LDL-C yang optimal (< 100 mg/dl) sedangkan 26 sampel yang lain memiliki kadar LDL-C yang meningkat (> 100 mg/dl).

Tabel 10. Distribusi kadar LDL-C sampel

Klasifikasi Kadar LDL-C	Frekuensi	Persen (%)
Optimal (< 100 mg/dl)	34	56,7
Meningkat (≥ 100 mg/dl)	26	43,3
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Karakteristik data kadar LDL-C menunjukkan *mean* \pm SD sebesar $130,48 \pm 38,14$, dengan *mean* pada pasien dengan albuminuria sebesar $140,90 \pm 38,24$ dan pada pasien dengan normoalbuminuria $120,07 \pm 35,67$. Dari uji beda T didapatkan perbedaan rerata kadar LDL-C pada albuminuria dan normoalbuminuria dengan nilai signifikansi 0,041 ($p < 0,05$) sehingga didapatkan perbedaan kadar LDL-C yang signifikan antar kedua kelompok. Hasil uji normalitas data kadar LDL-C

menunjukkan nilai $p = 0,151$ sehingga dapat diketahui bahwa distribusi data untuk kadar LDL-C dalam kondisi normal.

Tabel 11. Uji *Chi-Square* hubungan antara LDL-C dengan albuminuria

		Albuminuria			OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo	Jumlah			
LDL-C	Meningkat	22	12	34	4,125	6,787	0,009
	Optimal	8	18	26			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Dari (tabel 11) dapat diketahui nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar LDL-C dengan albuminuria dengan nilai OR (*odds ratio*) sebesar 4,125 sehingga pada pasien dengan kadar LDL-C meningkat (> 130 mg/dl) dapat timbul risiko albuminuria empat kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak.

5. Kadar HDL-C

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini, didapatkan hasil 33 sampel memiliki kadar HDL-C yang optimal (> 40 mg/dl) sedangkan 27 sampel yang lain memiliki kadar HDL-C yang menurun (< 40 mg/dl).

Tabel 12. Distribusi kadar HDL-C sampel

Klasifikasi Kadar HDL-C	Frekuensi	Persen (%)
Optimal (> 40 mg/dl)	33	55
Menurun (≤ 40 mg/dl)	27	45
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Karakteristik data kadar HDL-C menunjukkan *mean* \pm SD sebesar $40,42 \pm 9,04$, dengan *mean* pada pasien dengan albuminuria sebesar $39,43 \pm 10,74$ dan pada pasien dengan normoalbuminuria $41,40 \pm 6,98$. Dari uji beda T didapatkan perbedaan rerata kadar HDL-C pada albuminuria dan normoalbuminuria dengan nilai signifikansi 0,045 ($p < 0,05$) sehingga didapatkan perbedaan kadar HDL-C yang signifikan antar kedua kelompok. Hasil uji normalitas data kadar HDL-C menunjukkan nilai $p = 0,640$ sehingga dapat diketahui bahwa distribusi data untuk kadar HDL-C dalam kondisi normal.

Tabel 13. Uji *Chi-Square* hubungan antara HDL-C dengan albuminuria

		Albuminuria			OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo	Jumlah			
HDL-C	Menurun	19	8	27	4,7	8.148	0,004
	Optimal	11	22	33			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Dari (tabel 13) dapat diketahui nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar HDL-C dengan albuminuria dengan nilai OR (*odds ratio*) sebesar 4,7 sehingga pasien dengan kadar HDL-C menurun (< 40 mg/dl) dapat menyebabkan timbulnya risiko albuminuria empat hingga lima kali lebih besar dibandingkan yang tidak.

6. Kadar Trigliserida

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini, didapatkan hasil 29 sampel memiliki kadar trigliserida yang optimal (< 150 mg/dl)

sedangkan 31 sampel yang lain memiliki kadar trigliserida yang meningkat (> 150 mg/dl).

Tabel 14. Distribusi kadar trigliserida sampel

Klasifikasi Kadar Trigliserida	Frekuensi	Persen (%)
Optimal (< 150 mg/dl)	29	48,3
Meningkat (≥ 150 mg/dl)	31	51,7
Jumlah	60	100

(Data primer, 2011)

Karakteristik data kadar trigliserida menunjukkan *mean* \pm SD sebesar $160,05 \pm 78,52$, dengan *mean* pada pasien dengan albuminuria sebesar $175,53 \pm 71,52$ dan pada pasien dengan normoalbuminuria $144,57 \pm 83,25$. Dari uji beda T didapatkan perbedaan rerata kadar trigliserida pada albuminuria dan normoalbuminuria dengan nilai signifikansi 0,036 ($p < 0,05$) sehingga didapatkan perbedaan kadar trigliserida yang signifikan antar kedua kelompok. Hasil uji normalitas data kadar trigliserida menunjukkan nilai $p = 0,099$ sehingga dapat diketahui bahwa distribusi data untuk kadar trigliserida dalam kondisi normal.

Tabel 15. Uji *Chi-Square* hubungan antara trigliserida dengan albuminuria

		Albuminuria			OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo	Jumlah			
TG	Meningkat	14	15	29	0,875	0,067	0,769
	Optimal	16	15	31			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Dari (tabel 15) dapat diketahui nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar trigliserida dengan albuminuria.

7. TDS, TDD, dan IMT

Analisis bivariat dengan uji *chi-square* juga dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel perancu dengan albuminuria. Variabel perancu pada penelitian ini yang tidak bisa diesksklusi dikarenakan keterbatasan sampel adalah TDS dan TDD yang merupakan indikator hipertensi serta IMT yang merupakan indikator obesitas.

Tabel 16. Uji *Chi-Square* hubungan antara TDS dengan albuminuria

		Albuminuria			OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo	Jumlah			
TDS	Meningkat	14	12	26	1,312	0,271	0,602
	Optimal	16	18	34			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Tabel 17. Uji *Chi-Square* hubungan antara TDD dengan albuminuria

		Albuminuria			OR	χ^2	p
		Albuminuria	Normo	Jumlah			
TDD	Hipertensi	12	9	21	1,556	0,659	0,417
	Normo	18	21	39			
	Jumlah	30	30	60			

(Data primer, 2011)

Tabel 18. Uji *Fisher's Exact* hubungan antara IMT dengan albuminuria

		Albuminuria			p
		Albuminuria	Normo	Jumlah	
IMT	Obesitas	30	15	29	0,492
	Tidak	0	15	31	
	Jumlah	30	30	60	

(Data primer, 2011)

Hasil analisis bivariat dengan uji *chi-square* antara variabel perancu dengan variabel terikat pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan, baik antara TDS dengan albuminuria ($p=0,602$) dan TDD dengan albuminuria ($p=0,417$). Sedangkan hubungan antara IMT dengan albuminuria tidak dapat dilakukan dengan uji *chi-square* karena terdapat kotak dengan *expected value* < 5 sehingga dilakukan uji *Fisher's Exact* dan didapatkan hubungan yang tidak signifikan dengan nilai $p=0,492$. Oleh karena tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel perancu dengan variabel terikat pada penelitian ini maka keberadaan variabel perancu tersebut dapat diabaikan.

C. Analisis Regresi Logistik

Pada penelitian ini dilakukan analisis multivariat dengan model regresi logistik ganda dikarenakan distribusi data variabel terikat tidak normal sehingga tidak dimungkinkan untuk dilakukan analisis regresi linier. Hasil analisis regresi logistik ganda tercantum pada tabel di bawah ini.

Tabel 19. Hasil analisis multivariat regresi logistik

	Variabel	Koefisien	<i>p</i>	OR	CI 95%
Langkah 1	Kolesterol	0,721	0,405	2,056	0,377 – 11,213
	LDL-C	1,220	0,137	3,387	0,679 – 16,900
	HDL-C	-0,855	0,229	0,425	0,106 – 1,712
	Trigliserida	1,734	0,009	5,660	1,554 – 20,624
	Konstanta	-1,538	0,017	0,215	
Langkah 2	LDL-C	1,667	0,007	5,347	1,576 – 18,142
	HDL-C	-,596	0,340	0,551	0,162 – 1,872
	Trigliserida	1,687	0,010	5,402	1,502 – 19,425
	Konstanta	-1,486	0,018	0,226	
Langkah 3	LDL-C	1,660	0,007	5,261	1,570 – 17,630
	HDL-C	1,501	0,014	4,488	1,359 – 14,817
	Konstanta	-1,673	0,005	0,188	

Dari hasil tersebut didapatkan persamaan:

$$Y = -1,673 + 1,660X_1 + 1,501X_2$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

, dengan $y = \text{konstanta} + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n$

P = probabilitas albuminuria

e = bilangan natural = 2,718

y = variabel terikat (albuminuria)

a = koefisien variabel bebas

X_1 = variabel bebas (LDL-C)

X_2 = variabel bebas (HDL-C)

Intepretasi hasil regresi logistik dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Kekuatan hubungan variabel

Variabel yang berpengaruh terhadap albuminuria adalah LDL-C dan HDL-C. Kekuatan hubungan dapat dilihat dari OR. Kekuatan

hubungan terbesar oleh LDL-C (OR=5,261), kemudian setelah itu HDL-C (OR=4,488).

2. Variabel LDL-C (X_1)

Peningkatan kadar LDL-C dari nilai optimal ($X_1=1$) akan menyebabkan terjadinya albuminuria 1,660 lebih besar daripada kadar LDL-C yang optimal ($X_1=0$). Nilai signifikansi sebesar 0,007 ($p<0,05$) menunjukkan bahwa terdapat peranan yang signifikan antara kadar LDL-C dengan albuminuria.

3. Variabel HDL-C (X_2)

Rendahnya kadar HDL-C dari nilai optimal ($X_2=1$) akan menyebabkan terjadinya albuminuria 1,501 lebih besar daripada kadar HDL-C yang optimal ($X_1=0$). Nilai signifikansi sebesar 0,014 ($p<0,05$) menunjukkan bahwa terdapat peranan yang signifikan antara kadar HDL-C dengan albuminuria.

4. Konstanta persamaan

Konstanta sebesar -1,673 menyatakan bahwa bila seluruh variabel bebas bernilai nol, maka kemungkinan seseorang mengalami albuminuria sebesar 15,74% yang didapatkan dari penghitungan $P = \frac{1}{1 + e^{1.673}}$.

5. Analisis *Hosmer and Lameshow*

Hasil pengujian dengan model analisis regresi logistik pada penelitian ini didapatkan nilai analisis *Hosmer and Lameshow* sebesar 0,998 (lebih dari 0,05) yang artinya bahwa model regresi logistik ini layak dipakai untuk analisis.

6. Nilai *Nagelkerke R Square*

Untuk nilai *Nagelkerke R Square* didapatkan nilai 0,272 yang berarti bahwa 27,2% timbulnya albuminuria dapat dijelaskan oleh variabel bebas dalam persamaan, yaitu LDL-C dan HDL-C.



BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan analisis multivariat untuk mengetahui peranan fraksi lipid terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 sehingga dapat diketahui kemungkinan terjadinya albuminuria apabila beberapa variabel bebas digabungkan. Analisis multivariat yang direncanakan adalah uji parametrik regresi linier karena skala awal yang digunakan oleh variabel adalah skala numerik. Selain itu, salah satu syarat untuk dilakukannya analisis regresi linier adalah distribusi data yang normal. Oleh karena itu, sebelumnya dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* karena sampel lebih dari lima puluh orang. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa distribusi data seluruh variabel bebas normal tetapi distribusi data variabel terikat penelitian ini dalam keadaan tidak normal (tabel 5). Untuk menormalkan distribusi, transformasi data dilakukan pada variabel albuminuria, akan tetapi distribusi data tetap tidak normal. Oleh karena itu, analisis regresi linier tidak dapat dilakukan pada penelitian ini. Distribusi data albuminuria yang tidak normal dapat disebabkan oleh adanya variabel luar yang mempengaruhi seperti peningkatan jumlah leukosit pada pasien. Halimi *et al* (2001) menyatakan dalam penelitiannya bahwa pada kondisi albuminuria selain terjadi dislipidemia, juga dapat terjadi peningkatan hitung leukosit, kadar asam urat, hematokrit, dan hemoglobin. Pada

penelitian ini empat faktor risiko tersebut tidak dimasukkan ke dalam kriteria retriaksi ataupun ikut dianalisis.

Analisis multivariat yang digunakan sebagai alternatif adalah analisis regresi logistik yang tidak mempertimbangkan distribusi data variabel dan menggunakan skala kategorikal. Pembagian kategori setiap variabel seperti yang dicantumkan pada karakteristik distribusi sampel di bab IV.

Dari hasil uji analisis regresi logistik pada tabel 21, didapatkan persamaan sebagai berikut:

$$Y = -1,673 + 1,660X_1 + 1,501X_2$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n)}}$$

, dengan $y = \text{konstanta} + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n$

P = probabilitas albuminuria

a = koefisien variabel bebas

e = bilangan natural = 2,718

X_1 = variabel bebas (LDL-C)

y = variabel terikat (albuminuria)

X_2 = variabel bebas (HDL-C)

Pada (tabel 19) dan persamaan di atas terlihat bahwa hanya ada dua variabel bebas yaitu kadar LDL-C dan HDL-C yang memiliki peranan yang signifikan terhadap timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2. Nilai signifikansi korelasi LDL-C dengan albuminuria sebesar 0,007 dengan koefisien korelasi 1,660 sedangkan nilai signifikansi korelasi HDL-C dengan albuminuria sebesar 0,014 dengan koefisien korelasi 1,501 sehingga dapat disimpulkan bahwa H_0 ditolak. Koefisien korelasi bernilai positif memiliki makna bahwa peningkatan LDL-C dan penurunan HDL-C akan meningkatkan risiko timbulnya albuminuria. Sedangkan hubungan antara albuminuria dengan variabel

kolesterol total dan trigliserida memiliki hubungan yang tidak signifikan karena memiliki nilai $p > 0,05$. Sehingga model analisis regresi logistik yang didapat adalah:

$$Y = -1,673 + 1,660(\text{LDL-C}) + 1,501(\text{HDL-C})$$

1. Apabila seseorang pasien diabetes melitus tipe 2 tidak mengalami peningkatan kadar LDL-C ($X_1=0$) dan tidak mengalami penurunan kadar HDL-C ($X_2=0$) maka kemungkinan terjadi albuminuria sebesar 15,74% dengan $Y = -1,678$.
2. Apabila seseorang pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami peningkatan kadar LDL-C ($X_1=1$) dan tidak mengalami penurunan kadar HDL-C ($X_2=0$) maka kemungkinan terjadi albuminuria sebesar 49,67% dengan $Y = -0,013$.
3. Apabila seseorang pasien diabetes melitus tipe 2 Mengalami penurunan kadar HDL-C ($X_2=1$) dan tidak mengalami peningkatan kadar LDL-C ($X_1=0$) maka kemungkinan terjadi albuminuria sebesar 45,71% dengan $Y = -0,172$.
4. Apabila seseorang pasien diabetes melitus tipe 2 Mengalami peningkatan kadar LDL-C ($X_1=1$) dan penurunan kadar HDL-C ($X_2=1$) maka kemungkinan terjadi albuminuria sebesar 76,10% dengan $Y = 1,488$.

Nilai *Nagelkerke R square* yang menunjukkan koefisien determinasi memiliki nilai 27,2% artinya bahwa 27,2% albuminuria dapat dijelaskan dari variabel bebas yang diteliti dan 72,8% sisanya dijelaskan oleh sebab-sebab lain yang tidak diteliti. Selain itu pada tabel juga tampak nilai OR, dimana kekuatan hubungan terbesar oleh LDL-C (OR=5,261), kemudian setelah itu HDL-C (OR=4,488).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sathisha *et al* (2011) juga menunjukkan bahwa pada pasien dengan albuminuria terdapat lonjakan kadar LDL-C yang cukup tinggi dan penurunan kadar HDL-C yang cukup rendah. Kedua variabel tersebut memiliki peranan yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Dengan begitu, dapat diketahui bahwa variabel LDL-C dan HDL-C merupakan variabel kadar profil lipid terkuat yang dapat mempengaruhi timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2. HDL-C memiliki efek antitrombogenik dan protektif vaskuler secara langsung. HDL-C memiliki efek antioksidan karena keberadaan paraoxonase, enzim yang secara predominan membawa apolipoprotein A-1 dan J, komponen antioksidan yang sangat hebat. Selain itu, HDL-C juga menunjukkan efek antiinflamasi, antitrombotik, profibrinolitik, menghancurkan fosfolipid yang toksik, serta menstimulasi transportasi kolesterol ke hepar. Dengan berbagai efek tersebut, HDL-C mencegah kelangsungan proses disfungsi endotel (Shah *et al*, 2001). Penurunan kadar HDL-C dapat menyebabkan peningkatan proses inflamasi yang berlanjut menjadi disfungsi endotel sehingga timbulah albuminuria pada membran glomerulus ginjal.

A. Hubungan antara Obesitas dan Hipertensi dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Berbagai kriteria inklusi maupun eksklusi telah diterapkan pada saat pengambilan sampel untuk menghindari adanya variabel perancu. Akan tetapi

ada beberapa variabel perancu yang tidak direstriksi melainkan ikut dianalisis dikarenakan keterbatasan sampel, yaitu obesitas dan hipertensi.

Untuk karakteristik variabel IMT, TDS, dan TDS pada (tabel 3) menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan baik secara frekuensi maupun statistik dengan menggunakan uji T independen ($p > 0,05$) tetapi pada analisis bivariat juga dilakukan uji *chi-square* untuk menilai hubungan antara variabel perancu tersebut dengan variabel terikat.

Hasil uji *chi-square* untuk hubungan TDS serta TDD terhadap albuminuria pada (tabel 16) dan (tabel 17) menunjukkan $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel perancu tersebut sebagai indikator hipertensi terhadap albuminuria. Sedangkan untuk mengetahui hubungan antara IMT dengan albuminuria, dilakukan uji *Fisher's Exact* dikarenakan terdapat kotak yang memiliki *expected value* < 5 . Uji tersebut menghasilkan nilai $p > 0,05$ sehingga IMT sebagai indikator obesitas tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan albuminuria (tabel 18).

Kedua faktor ini dianggap memiliki peranan dalam timbulnya albuminuria. Dixon dan O'Brien (2002) dalam penelitiannya mengatakan bahwa seseorang yang obesitas cenderung mengalami kondisi dislipidemia sehingga dapat dikatakan bahwa obesitas berhubungan dengan kadar profil lipid dan dapat mempengaruhi timbulnya albuminuria. Dengan adanya obesitas dikhawatirkan terdapat hasil positif palsu pada variabel kadar profil lipid. Sedangkan hipertensi juga dapat mempengaruhi timbulnya albuminuria

pada progresivitas penyakit ginjal melalui mekanisme peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus (Clavant P.S. *et al*, 2007). Akan tetapi, berbagai uji yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara IMT sebagai indikator obesitas dan TDS serta TDD sebagai indikator hipertensi terhadap timbulnya albuminuria pada penelitian ini. Dengan begitu, variabel obesitas dan hipertensi dapat diabaikan pada penelitian ini.

B. Hubungan antara Kadar Profil Lipid dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Penelitian ini juga menggunakan serum pasien untuk dilakukan pengukuran kadar profil lipid melalui uji laboratorium dengan hasil 50 subyek mengalami dislipidemia dan 10 subyek tanpa dislipidemia (tabel 6).

Pada (tabel 7) terlihat dari hasil uji *chi-square* bahwa kondisi dislipidemia yang menggambarkan kadar profil lipid memiliki hubungan yang signifikan dengan albuminuria dimana nilai $p=0,006$ ($p<0,05$). Bahkan pada tabel tersebut juga dapat diketahui bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dislipidemia memiliki risiko 12 kali lebih besar dalam timbulnya albuminuria dibandingkan dengan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa dislipidemia.

Hal ini sesuai dengan yang disampaikan oleh WHO (2006) bahwa pada penyakit diabetes melitus tipe 2 selain terjadi gangguan metabolisme karbohidrat juga dapat terjadi gangguan pada metabolisme lipid. *Canadian*

Diabetes Association (2006) juga menjelaskan lebih jauh bahwa gangguan metabolisme lipid pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat ditunjukkan dengan adanya kondisi dislipidemia. Kelainan profil lipid tersebut antarlain peningkatan kolesterol total, LDL-C, ataupun trigliserida, maupun penurunan kadar HDL-C dalam plasma. Penelitian yang dilakukan oleh Krentz *et al* (2005) menjelaskan bahwa salah satu manifestasi dini adanya kelainan mikrovaskuler akibat adanya dislipidemia adalah disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dengan akibat protein ataupun albumin dapat menembus membrane glomerulus (Calles-Escadon dan Cipolla, 2001). Sehingga dari hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa terdapat hubungan antara kadar profil lipid dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

C. Hubungan antara Kadar Kolesterol Total dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini (tabel 8), didapatkan hasil 32 sampel memiliki kadar kolesterol yang optimal (< 200 mg/dl) sedangkan 28 sampel yang lain memiliki kadar kolesterol yang meningkat (> 200 mg/dl).

Pada (tabel 9) terlihat dari uji *chi-square* bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kada kolesterol total dengan albuminuria nilai $p=0,038$ ($p<0,05$). Tabel tersebut menunjukkan hubungan antara kadar kolesterol total dan albuminuria memiliki OR (*odds ratio*) sebesar tiga sehingga dapat

diartikan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 dengan peningkatan kadar kolesterol total memiliki risiko tiga kali lebih besar dalam timbulnya albuminuria.

Tseng (2003) melakukan sebuah penelitian dengan menggunakan analisis multivariat untuk mengetahui hubungan antara albuminuria dan berbagai faktor risiko albuminuria. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor risiko terbesar dari profil lipid adalah kolesterol total dan ApoB dengan signifikansi $< 0,05$. Hal ini disebabkan karena peningkatan kadar kolesterol total dapat memicu berbagai risiko mikrovaskuler maupun makrovaskuler di endotel pembuluh darah termasuk membran glomerulus (American Heart Association, 2010). Dari hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa terdapat hubungan antara kadar kolesterol total dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

D. Hubungan antara Kadar LDL-C dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini (tabel 10), didapatkan hasil 34 sampel memiliki kadar LDL-C yang optimal (< 100 mg/dl) sedangkan 26 sampel yang lain memiliki kadar LDL-C yang meningkat (> 100 mg/dl).

Pada (tabel 11) terlihat dari uji *chi-square* bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar LDL-C dengan albuminuria nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Tabel tersebut menunjukkan hubungan antara kadar LDL-C dan

albuminuria memiliki OR (*odds ratio*) sebesar 4,125 sehingga dapat diartikan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 dengan peningkatan kadar LDL-C memiliki risiko empat kali lebih besar dalam timbulnya albuminuria.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sathisha *et al* (2011), kadar LDL-C berkorelasi positif dan kuat terhadap timbulnya albuminuria dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,952. Menurut jurnal yang ditulis oleh Cases dan Coll (2005), sel mesangial pada membran glomerulus memiliki reseptor B-100 yang merupakan komponen membran LDL-C dan akan mengekspresikan keberadaan LDL teroksidasi dengan melakukan proliferasi sel, deposisi matriks sel, dan meningkatkan produksi kemokin maupun sitokin yang akan mengundang berbagai faktor inflamasi pada endotel kapiler. Faktor inflamasi ini akan menyebabkan beberapa gangguan pada fungsi ginjal dan menyebabkan timbulnya albuminuria. Dari hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa terdapat hubungan antara kadar LDL-C dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

E. Hubungan antara Kadar HDL-C dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini (tabel 12), didapatkan hasil 33 sampel memiliki kadar HDL-C yang optimal (> 40 mg/dl) sedangkan 27 sampel yang lain memiliki kadar HDL-C yang menurun (≤ 40 mg/dl).

Pada (tabel 13) terlihat dari uji *chi-square* bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HDL-C dengan albuminuria nilai $p=0,004$ ($p<0,05$). Tabel tersebut menunjukkan hubungan antara kadar HDL-C dan albuminuria memiliki OR (*odds ratio*) sebesar 4,7 sehingga dapat diartikan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 dengan peningkatan kadar LDL-C memiliki risiko empat hingga lima kali lebih besar dalam timbulnya albuminuria.

Smulders *et al* (2001) melakukan sebuah studi prospektif mengenai albuminuria. Analisis bivariat yang mengukur hubungan antara albuminuria dengan kadar HDL-C menunjukkan hubungan yang signifikan dengan nilai $p<0,05$. Penurunan kadar HDL-C juga disebut sebagai salah satu dari faktor risiko independen terhadap timbulnya komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler pada kapiler glomerulus. HDL-C memiliki peranan dalam memindahkan kolesterol dari jaringan ke hepar untuk diekskresikan ke empedu sehingga kadar kolesterol dapat diturunkan. Apabila terjadi penurunan kadar HDL-C maka ekskresi kolesterol akan terganggu dan terjadi peningkatan kadar kolesterol dan juga peningkatan LDL-C yang berfungsi sebagai transporter kolesterol ke jaringan (Botham dan Mayes, 2006). Dari hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa terdapat hubungan antara kadar HDL-C dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

F. Hubungan antara Kadar Triglisierida dengan Albuminuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dari pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini (tabel 14), didapatkan hasil 29 sampel memiliki kadar triglisierida yang optimal (< 150 mg/dl) sedangkan 31 sampel yang lain memiliki kadar triglisierida yang meningkat (> 150 mg/dl).

Namun, hasil uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara triglisierida dan albuminuria seperti yang ditampilkan (tabel 15) menunjukkan bahwa nilai $p=0,769$ ($p>0,05$) sehingga tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Dengan begitu hasil perhitungan ini tidak sesuai dengan teori dan hipotesis awal bahwa terdapat hubungan antara triglisierida dan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh beberapa variabel luar yang tidak bisa dikendalikan oleh peneliti seperti asupan nutrisi, konsumsi obat ataupun suplemen penurun profil lipid tanpa sepengetahuan peneliti. Selain itu, variabel triglisierida merupakan suatu variabel yang bersifat tidak menetap dan dapat berubah sewaktu-waktu sesuai dengan asupan nutrisi subyek penelitian. HeartUK (2007) menyatakan bahwa triglisierida merupakan molekul yang banyak terkandung dalam makanan dan mudah terabsorbsi dalam usus. Kadar triglisierida biasanya meningkat secara tajam setelah makan sesuai dengan asupan nutrisi yang dicerna. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Busari *et al* (2010) mengenai mikroalbuminuria juga memberi hasil yang sama yaitu antara beberapa variabel bebas yang diuji, untuk kadar profil lipid, yang

memiliki hubungan signifikan hanya kolesterol total, LDL-C, dan HDL-C. Sehingga dari hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar trigliserida dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.



BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan di RSUD Dr. Moewardi dapat disimpulkan bahwa fraksi lipid memiliki peranan dalam meningkatkan risiko timbulnya albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2, dengan peran terbesar yaitu LDL-C (OR=5,261) dan disusul oleh HDL-C (OR=4,488).

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, berikut ini saran yang dapat diberikan oleh peneliti:

1. Pasien diabetes melitus tipe 2 perlu menerapkan diet rendah lemak dan melakukan pemantauan kadar profil lipid secara teratur sehingga dapat menghindari terjadinya komplikasi renal, kardiovaskuler, maupun komplikasi mikrovaskuler ataupun makrovaskuler lainnya.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode yang lebih baik yaitu studi kohort untuk mengetahui faktor risiko lainnya.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode prospektif untuk mengendalikan berbagai faktor perancu lain yang belum dapat dikendalikan dalam penelitian ini seperti asupan nutrisi.