

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Small dense Low Density Lipoprotein (sdLDL) adalah partikel *Low Density Lipoprotein (LDL)* yang berukuran kecil dan padat, bersifat proaterogenik (Wright *et al.*, 2006). Peningkatan serum sdLDL akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (PKV) sebanyak 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan individu dengan serum sdLDL normal (Ghassab *et al.*, 2010). sdLDL paling sering ditemukan pada Sindroma Metabolik (SiMet) dan Diabetes Mellitus (DM) (Gerber *et al.*, 2017; Julius *et al.*, 2007). LDL merupakan target terapi pada DMT2 (ADA, 2019; Jellinger *et al.*, 2017), namun tidak berhubungan dengan kekakuan arteri (Zhao *et al.*, 2014). Penelitian yang ada melaporkan sdLDL lebih baik dari pada LDL sebagai prediktor Penyakit Kardiovaskular (PKV) yang ditandai dengan adanya kekakuan arteri (Sobenin *et al.*, 2017; Gerber *et al.*, 2013). Pemeriksaan sdLDL memerlukan biaya mahal. Rasio LDL/HDL (*High Density Lipoprotein*) juga lebih baik dalam memprediksi PKV dibandingkan kadar LDL atau HDL saja yang rutin diperiksa (Namani *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2015). Pengukuran *pulse wave velocity (PWV)* merupakan standar baku untuk mendeteksi kekakuan arteri, sebagai manifestasi dini kelaian vascular, tetapi ketersediaan alat ini masih terbatas dan membutuhkan biaya yang mahal (Munakata, 2015). Brachial-ankle PWV (baPWV) dibandingkan carotid-femoral PWV (cfPWV) lebih potensial untuk skrining kekakuan arteri pada

populasi besar (Yamashina *et al.*, 2002). Penyakit kardiovaskuler masih meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada populasi DMT2, sehingga perlu deteksi dini risiko dan prediksi kardiovaskular yang tersedia, mudah dilakukan, dan murah (Cho *et al.*, 2018; Albers *et al.*, 2016; Vlachopoulos *et al.*, 2006).

Penderita DM Tipe 2 (DMT2) mencapai 87-91% dari seluruh penderita diabetes di dunia. Data IDF 2017 menunjukkan prevalensi penderita diabetes usia 20 sampai 79 tahun mencapai 8,8% (424.9 juta penduduk dunia). Angka ini diprediksi akan semakin meningkat mencapai 9,9 % pada tahun 2045. PKV merupakan penyebab utama 67% kematian (setara dengan satu kematian tiap delapan detik) dan disabilitas pada penderita diabetes (Cho *et al.*, 2018; Ogurtsova *et al.*, 2017). Angka kematian akibat PKV meningkat 2 sampai 3 kali pada penderita DM dibandingkan bukan DM (Cho *et al.*, 2018; Amsterdam *et al.*, 2014). Prevalensi DMT2 masih cukup tinggi di Indonesia. Pada tahun 2017, Indonesia menduduki peringkat keenam jumlah pasien diabetes terbanyak didunia. Insiden DMT2 mencapai 6,2% dari seluruh penduduk Indonesia, yaitu sekitar 10 juta orang (Cho *et al.*, 2018). Jumlah penderita DM di RSUD. Dr. Soetomo sendiri sejak tahun 1964 sampai 2003 meningkat dengan pertambahan rerata \pm 1.022 penderita DM per tahun (Tjokroprawiro, 2014). Komplikasi PKV pada populasi DMT2 merupakan masalah yang sangat penting.

Dislipidemia pada DMT2 ditandai dengan kondisi hipertrigliseridemia, perubahan LDL dengan dominansi sdLDL dan penurunan HDL. Pada DMT2 terjadi perubahan fraksi LDL secara kualitatif dengan dominasi sdLDL (Wu dan Parhofer, 2014; Arca *et al.*, 2012). Resistensi insulin, hiperglikemi dan peningkatan *Free Fatty Acid (FFA)* terkait dengan disfungsi endotel pada DMT2,

sebagai penyebab awal berkembangnya aterosklerosis. Defisiensi dan resistensi insulin mengaktifkan *hormone sensitive lipase (HSL)* intraseluler yang meningkatkan pelepasan *NEFA (non-esterified fatty acid)* dari TG (*Triglyceride*). Kadar NEFA yang tinggi dalam sirkulasi memicu peningkatan produksi TG hati, penurunan proteolisis LDL, peningkatan produksi VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), dan peningkatan sekresi *TG rich lipoprotein (TRL)* berupa VLDL-1 (*Very Low Density Lipoprotein type 1*) (Jameson, 2013; Kwiterovich, 2002). Peningkatan sekresi VLDL-1 menyebabkan peningkatan produksi sdLDL serta penurunan HDL yang secara substansial menyebabkan aterosklerosis yang berhubungan dengan kekakuan arteri pada penderita DMT2 (Yapei *et al.*, 2015; Rizzo *et al.*, 2010). Akumulasi lipid, inflamasi, migrasi sel otot polos vaskular dan terbentuknya *foam cell* pada tunika intima adalah karakteristik aterosklerosis. Kekakuan arteri dikenal juga dengan istilah arteriosklerosis merupakan perubahan degeneratif dari matriks ekstraseluler di tunika media berupa hilangnya elastin serta deposisi kolagen. Kekakuan arteri dan aterosklerosis sering berdampingan, dengan kesamaan patofisiologi yang melibatkan banyak sitokin inflamasi, protease, dan kaskade remodelling yang dimediasi stres oksidasi sehingga terjadi remodeling dan perugubahan struktur kolagen dan elastin dari pembuluh darah yang terlibat (Palombo *et al.*, 2016; Zieman *et al.*, 2005).

Menurut penelitian Li *et al.*, pada tahun 2010-2015 pada populasi normotensi, menyatakan tingginya kadar sdLDL berhubungan dengan risiko tinggi kekakuan arteri yang diukur dengan cfPWV ($p=0,014$) (Li *et al.*, 2018). Gerber *et al.*, menganalisis sdLDL dengan teknik GGE (*gradient gel electrophoresis*) pada populasi pria dengan DMT2, didapatkan peningkatan

ketebalan tunika intima-media dipengaruhi oleh sdLDL ($p=0,03$) (Gerber *et al.*, 2013). Di Indonesia, Samsuria dan Adninta pada tahun 2015 menganalisa kadar serum sdLDL yang diukur dengan metode *immunoturbidimetry* pada populasi Penyakit Jantung Koroner (PJK), ditemukan adanya korelasi antara sdLDL dan aterosklerosis menggunakan angiografi ($r=0,64$, $p<0,001$) (Samsuria dan Adninta, 2015). Beberapa penelitian lainnya menghubungkan antara rasio LDL/HDL dengan kekakuan arteri. Shah *et al.*, menemukan rasio LDL/HDL <3 merupakan prediktor kuat ketebalan tunika intima-media pada penderita DMT2 ($p<0,02$) (Shah *et al.*, 2013). Selain itu, Namani *et al.*, menemukan peningkatan rasio LDL/HDL akan meningkatkan PKV pada populasi DMT2 ($r=0,515$, $p=0,001$) (Namani *et al.*, 2016). Penelitian Goswami *et al.*, menyatakan rasio LDL/HDL prediktif yang baik untuk kejadian PKV (Goswami *et al.*, 2012). Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka peneliti mengusulkan penelitian mengenai hubungan kadar sdLDL dan Rasio LDL/HDL serum dengan kekakuan arteri yang diukur dengan baPWV, yang belum pernah diteliti sebelumnya. Peneliti mengharapkan mengetahui kadar sdLDL dan rasio LDL/HDL, serta hubungannya dengan kekakuan arteri sebagai deteksi dini resiko PKV. Deteksi dini ini diharapkan dapat mencegah terjadinya komplikasi PKV dan memperpanjang harapan hidup penderita DMT2 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar sdLDL serum, Rasio LDL/HDL serum dengan kekakuan arteri menggunakan baPWV pada pasien DMT2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar sdLDL serum, Rasio LDL/HDL serum dengan kekakuan arteri menggunakan baPWV pada pasien DMT2 di Poliklinik Endokrin Metabolik dan Diabetes Penyakit Dalam Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menentukan karakteristik umum subjek penelitian.
- 2) Menentukan kadar sdLDL serum subjek penelitian.
- 3) Menentukan rasio LDL/HDL subjek penelitian.
- 4) Menentukan kekakuan arteri subjek penelitian dengan menggunakan baPWV.
- 5) Menganalisis hubungan antara kadar sdLDL dengan kekakuan arteri pada subjek penelitian.
- 6) Menganalisis hubungan antara rasio LDL/HDL dengan kekakuan arteri pada subjek penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan pengetahuan serta sebagai data dasar mengenai adanya hubungan antara kadar sdLDL serum, Rasio LDL/HDL serum dengan kekakuan arteri yang diukur menggunakan baPWV pada pasien DMT2 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

Pemeriksaan kadar sdLDL serum dapat memberikan pedoman informasi bagi penyelenggara kesehatan dalam edukasi mengenai risiko PKV pada pasien DMT2 di Poliklinik Endokrin Metabolik dan Diabetes Penyakit Dalam Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sedangkan rasio LDL/HDL serum merupakan alternatif pemeriksaan yang lebih murah dan sederhana.

1.4.3 Manfaat bagi pasien DMT2

Pasien DMT2 akan mendapatkan informasi dan edukasi mengenai kadar sdLDL, LDL, HDL, rasio LDL/HDL serta hasil pengukuran baPWV yang menunjukkan ada atau tidaknya kekakuan arteri.