

Tesis

**KORELASI ANTARA KADAR KOLESTEROL LDL
DENGAN VISFATIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**



Oleh:
Rachmi Fadillah
NBP. 1850307201

Pembimbing:
1. Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K)
2. Desiekawati, dr., Sp.PK

**PROGRAM STUDI PATOLOGI KLINIS PROGRAM SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND / RSUP Dr. M. DJAMIL
PADANG
2022**



**KORELASI ANTARA KADAR KOLESTEROL LDL
DENGAN VISFATIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

Oleh:

Rachmi Fadillah

**Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter
Spesialis Patologi Klinik**

Menyetujui:

Pembimbing 1	Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K)	
Pembimbing 2	Desiekawati, dr., Sp.PK	

**KORELASI ANTARA KADAR KOLESTEROL LDL
DENGAN VISFATIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

Oleh:

Rachmi Fadillah

NBP. 1850307201

**Tesis ini untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter Spesialis
Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Telah disetujui oleh Tim Pembimbing pada
Tanggal seperti tertera di bawah ini**

Padang, 16 Agustus 2022

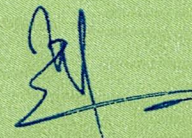
Menyetujui:

**Kepala Departemen Patologi Klinik
dan Kedokteran Laboratorium**

Syofiani, dr., Sp.PK

NIP:196205171990032003

Ketua Program Studi Patologi Klinik



Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K)

NIP: 197210151999032002

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan doktor), baik di Universitas Andalas maupun perguruan tinggi lain.
2. Karya ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Padang, 16 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



dr. Rachmi Fadillah

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Dengan nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Sholawat dan salam kepada Rasulullah Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan bagi umatnya. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Patologi Klinis di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis menyadari bahwa tesis ini hanya dapat diselesaikan dengan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, untuk itu penulis menyampaikan rasa hormat yang tulus dan ucapan terima kasih kepada:

Rektor Universitas Andalas Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Wirisma Arif Harahap, dr., Sp.B(Onk), Dr. Rika Susanti, dr., Sp.FM(K), dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dr. Afriwardi, dr., SH, Sp.KO, MA, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis Universitas Andalas.

Kepada Direktur RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. Yusirwan Yusuf, dr., MARS, Sp.B, Sp.BA(K) atas kesempatan yang diberikan dalam menggunakan fasilitas rumah sakit selama menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis. Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Andalas terdahulu, Prof. Dr. Eva Decroli, dr., Sp.PD(KEMD), FINASIM, dan Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS, dr. Irvan Medison,

Sp.P(K), FISR atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjadi PPDS Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Kepada yang terhormat Dr. Efrida, dr., Sp.PK(K), M.Kes, Ketua Bagian Patologi Klinik terdahulu, Konsultan Patologi Klinik, dan Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Syofiati, dr., Sp.PK sebagai Kepala Departemen Patologi Klinis dan Kedokteran Laboratorium. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis.

Kepada yang terhormat Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K) sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinis dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik serta Pembimbing I tesis ini. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis.

Kepada yang terhormat Prof. Rismawati Yaswir, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Prof. Hanifah Maani, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik serta Pembimbing Akademik terdahulu, terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat H. Lillah, dr., Sp.PK(K) (alm) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, nasehat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Deswita Sari, dr., Sp.PK sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral yang telah membantu, memberikan saran dan menyediakan fasilitas yang dibutuhkan kepada penulis selama melakukan penelitian. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan

semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Desywar, dr., Sp.PK, MARS sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinis dan staf pengajar Patologi Klinis serta Pembimbing Akademik. Terima kasih untuk motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis.

Kepada yang terhormat Husni, dr., Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinis yang terdahulu dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan akademik, ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis.

Kepada yang terhormat Desiekawati, dr., Sp.PK sebagai staf pengajar Patologi Klinis dan Pembimbing II tesis ini, terima kasih atas bantuan, saran dan asupan untuk kesempurnaan tesis ini. Terima kasih atas bimbingan akademik, ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinis.

Penghargaan, rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada semua guru penulis di Bagian Patologi Klinis yaitu Eugeny Alia, dr. Sp.PK, atas motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan. Tuty Prihandani, dr., Sp.PK atas keikhlasan meluangkan waktu memberikan ilmu dan bimbingan dalam mempelajari ilmu Patologi Klinik. Aziz Djamal, dr., MSc, DTM&H, Sp.MK terima kasih atas bimbingannya terutama dalam mempelajari Mikrobiologi. Dr. Dwi Yulia, dr. Sp.PK, Elfira Yusri, dr., Sp.PK(K), Yoshie Anto Chicamy, dr., Sp.PK, Nanda Oktavia, dr., SpPK, Dr. Almurdi, DMM, M.Kes, Dra. Dian Pertiwi, MS. Terima kasih atas ilmu dan bimbingan selama penulis menjalani

pendidikan. Terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan ilmu di tengah kesibukan Ibu dan Bapak.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kepada: Widyawarman., dr., beserta seluruh staf atas bimbingannya selama penulis menjalani stase Palang Merah Indonesia Kota Padang. Roza Mulyana, dr., Sp.PD-KGer atas kesempatan dan bimbingannya selama menjalani stase Ilmu Penyakit Dalam. Dr. Ricvan, SKM sebagai pembimbing statistik yang telah membantu metodologi dan statistik penelitian ini.

Terima kasih kepada seluruh analis kesehatan dan karyawan/i Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan ini.

Kepada suami tercinta Aulia Rahim, SE, MPPM yang setia mendampingi dalam suka dan duka. Suami, sahabat, korektor tesis dan penyemangat terbaik yang selalu bersedia mendengarkan segala keluh kesah, terima kasih atas segala cinta, pengertian, kekuatan, kesabaran, dan pengorbanan tiada batas yang telah diberikan. Mohon maaf atas segala kewajiban yang belum terpenuhi seutuhnya. Kepada dua jagoan bunda Aslan Abdurrahman Syathir dan Ammar Rasyad Abdullah sebagai penyemangat terbesar dalam menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih atas pengertian dan kesabarannya. Peluk cium dan maaf untuk semua perhatian dan waktu yang terabakan selama bunda menjalani pendidikan.

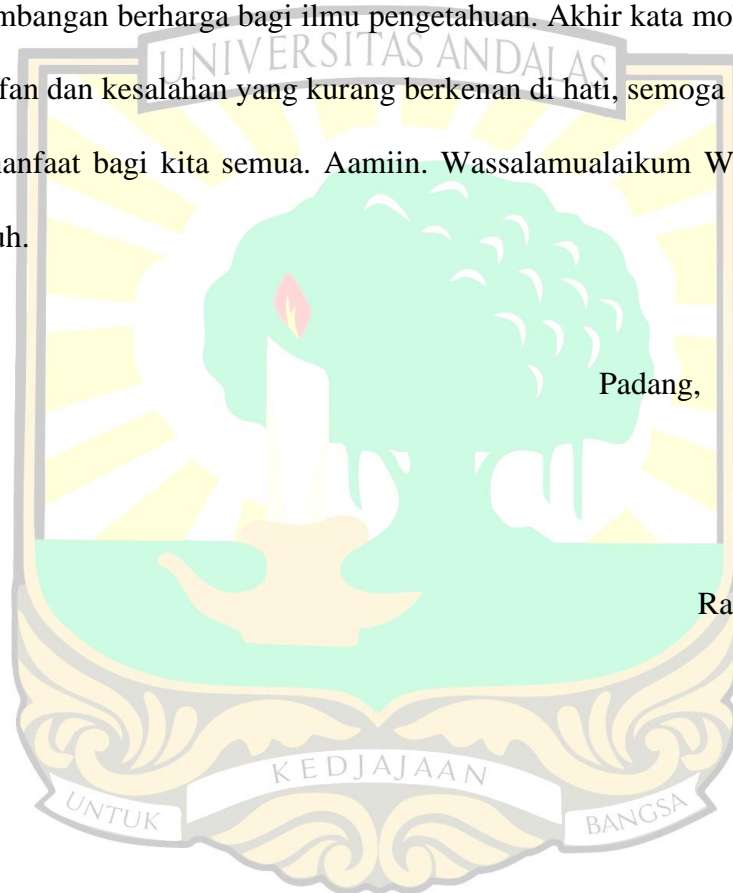
Kepada kedua orang tua Ayah Achmad Faruk dan Ibu Budi Astuti serta Bapak Helmi Hakim (alm) dan Mama Tri Murti, terima kasih atas segala doa dan dukungan yang tak pernah putus sehingga menjadi kekuatan terbesar ananda dalam menjalani pendidikan ini.

Ucapan terima kasih kepada rekan-rekan PPDS Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, terkhusus kepada teman seangkatan Juli 2018 dr. Putri Niawaty yang telah menjadi teman dalam suka dan duka selama menjalani masa pendidikan Patologi Klinis.

Terima kasih kepada seluruh subjek penelitian atas kerelaannya ikut dalam penelitian ini. Semoga pengorbanan tersebut mendapat pahala dari Allah SWT dan menjadi sumbangan berharga bagi ilmu pengetahuan. Akhir kata mohon maaf bila ada kekhilafan dan kesalahan yang kurang berkenan di hati, semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kita semua. Aamiin. Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Padang, Agustus 2022

Rachmi Fadillah



KORELASI ANTARA KADAR KOLESTEROL LDL DENGAN VISFATIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyebab utama risiko penyakit kardiovaskular. Peningkatan risiko kardiovaskular ini disebabkan oleh gabungan faktor terkait DMT2 meliputi resistensi insulin, hiperglikemia, inflamasi sistemik serta faktor yang berasal dari jaringan adiposa dan dislipidemia diabetik. Salah satu bentuk dislipidemia diabetik pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik adalah terjadinya peningkatan kadar kolesterol LDL. Peningkatan kadar visfatin, yang merupakan adipositokin terbaru, dapat juga menjadi penanda inflamasi dan disfungsi endotel pada penyakit metabolik. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada penderita DMT2.

Metode: Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang pada 60 subjek pasien DMT2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Kadar kolesterol LDL diukur dengan metode *direct homogenous assay* pada alat kimia klinik otomatis. Kadar visfatin diukur dengan metode ELISA. Korelasi antara kadar kolesterol LDL dan visfatin diuji dengan uji korelasi Pearson (bermakna jika $p < 0,05$).

Hasil: Sebagian besar subjek (53,3%) berjenis kelamin laki-laki dengan rerata usia subjek 60 (10,55) tahun, indeks massa tubuh (IMT) 25,06 (2,7) kg/m^2 . Sebagian besar subjek penelitian menderita DMT2 kurang dari 10 tahun (73,3%), subjek yang memiliki riwayat kardiovaskular sebanyak 19 orang (31,7%) dan sebagian kecil subjek (3,8%) memiliki riwayat merokok serta riwayat penggunaan statin sebanyak 58,3%. Rerata kadar kolesterol LDL pasien diabetes melitus tipe 2 adalah 111 (30,55) mg/dL . Rerata kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2 adalah 10,02 (8,19) ng/mL . Terdapat korelasi positif antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($p < 0,05$) dengan kekuatan hubungan sedang ($r = 0,461$).

Simpulan: Terdapat korelasi positif sedang antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Kata Kunci: kolesterol LDL, visfatin, diabetes melitus tipe 2

CORRELATION BETWEEN LDL CHOLESTEROL LEVEL AND VISFATIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the main causes of cardiovascular disease risk. This increased cardiovascular risk is due to a combination of factors associated with T2DM including insulin resistance, hyperglycemia, systemic inflammation, adipose tissue-derived factors, and diabetic dyslipidemia. One form of diabetic dyslipidemia in atherosclerotic cardiovascular disease is an increase in LDL cholesterol levels. Increased levels of visfatin, a novel adipocytokine, may also be a marker of inflammation and endothelial dysfunction in metabolic diseases. This study aims to determine the correlation between LDL cholesterol levels with visfatin in patients with T2DM.

Methods: An analytic study with a cross-sectional design on 60 subjects of T2DM patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang. LDL cholesterol levels were measured by a direct homogenous assay method. Visfatin levels were measured by ELISA method. The correlation between LDL cholesterol and visfatin was tested by Pearson correlation test (significant if $p < 0.05$).

Results: Most of the subjects (53.3%) were male with a mean age of 60 (10.55) years, body mass index (BMI) of 25.06 (2.7) kg/m². Most of the study subjects suffered from T2DM for less than 10 years (73.3%), 19 subjects (31.7%) have cardiovascular history and a small number of subjects (3.8%) had a history of smoking, and 58,3% statin use. The mean LDL cholesterol level of patients with type 2 diabetes mellitus was 111 (30.55) mg/dL. The mean level of visfatin in patients with type 2 diabetes mellitus was 10.02 (8.19) ng/mL. There was a positive correlation between LDL cholesterol levels and visfatin in patients with type 2 diabetes mellitus ($p < 0.05$) with moderate strength ($r = 0.461$).

Conclusion: There is a moderate positive correlation between LDL cholesterol levels with visfatin in type 2 diabetes mellitus patients.

Keywords: LDL cholesterol, visfatin, type 2 diabetes mellitus

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2.....	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patogenesis	5
2.1.4 Diagnosis	6
2.1.5 Risiko Kardiovaskular pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
2.2 Kolesterol LDL.....	7
2.2.1 Definisi	7
2.2.2 Aplikasi Klinis.....	9
2.3 Visfatin	9
2.3.1 Definisi	9
2.3.2 Struktur	10
2.3.3 Distribusi dan Fisiologi	10
2.3.4 Aplikasi Klinis.....	12
2.3.5 Hubungan antara Visfatin dan Kolesterol LDL pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	12
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	14
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	14
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian	15
3.3 Hipotesis Penelitian	15
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	17
4.1 Desain Penelitian	17
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
4.3.1 Populasi Penelitian	17
4.3.2 Sampel Penelitian	17
4.3.2.1 Besar Sampel Penelitian	18
4.4 Alur Penelitian	19
4.5 Definisi Operasional	19

4.5.1 Kadar Visfatin	19
4.5.2 Kolesterol LDL.....	20
4.5.3 Kontrol Glikemik.....	20
4.6 Prosedur Kerja	21
4.6.1 Pemeriksaan Pendahuluan	21
4.6.2 Pemeriksaan Visfatin.....	21
4.6.2.1 Prinsip Pemeriksaan	21
4.6.2.2 Praanalitik.....	21
4.6.2.3 Analitik.....	22
4.6.2.4 Interpretasi Hasil	23
4.6.3 Pemeriksaan Kolesterol LDL	23
4.6.3.1 Prinsip Pemeriksaan	23
4.6.3.2 Praanalitik.....	24
4.6.3.3 Analitik.....	24
4.6.3.4 Interpretasi Hasil	24
4.7 Pengolahan dan Analisis Data	25
BAB 5 HASIL TESIS.....	26
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	26
5.2 Kadar Kolesterol LDL dan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	28
5.3 Perbedaan Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk	28
5.4 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	29
BAB 6 PEMBAHASAN.....	32
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	32
6.2 Kadar Kolesterol LDL pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	34
6.3 Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	35
6.4 Perbedaan Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk	35
6.5 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	36
6.6 Keterbatasan Penelitian	37
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	39
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

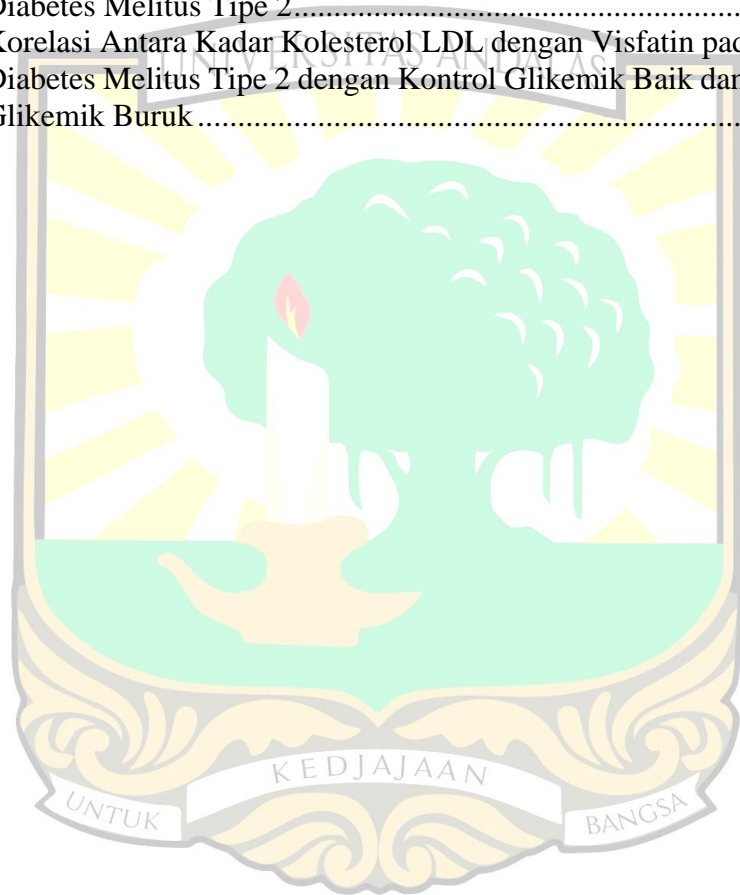
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>The Egregious Eleven</i>	6
Gambar 2.2 Pembagian Lipoprotein	8
Gambar 2.3 Bentuk dan Struktur Visfatin	10
Gambar 2.4 Efek Autokrin/Parakrin dari <i>extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase</i> (eNAMPT)	11
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	13
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	16
Gambar 5.1 Scatter plot Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2	30
Gambar 5.2 Scatter Plot Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik	31
Gambar 5.3 Scatter Plot Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Buruk.....	31



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Nilai Rentang Rujukan Kolesterol LDL bagi Dewasa.....	22
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	26
Tabel 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol.....	27
Tabel 5.3 Kadar Kolesterol LDL dan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	28
Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Visfatin Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk.....	29
Tabel 5.5 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	29
Tabel 5.6 Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk.....	30



DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: 5' AMP-activated protein kinase
CCL	: chemokine (C-C motif) ligand
CCR	: C-C chemokine receptor
CD	: cluster of differentiation
CRP	: C-reactive protein
CXCL	: chemokine (C-X-C motif) ligand
DMT2	: diabetes melitus tipe 2
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: endothelial nitric oxide synthase
ERK	: extracellular signal-regulated kinases
FGF	: fibroblast growth factor
G-CSF	: granulocyte colony stimulating factor
GSH	: glutathione
HbA1c	: hemoglobin A1c
HDL	: high density lipoprotein
hsCRP	: high sensitivity C-reactive protein
ICAM	: intracellular adhesion molecule
IL-6	: interleukin-6
IMT	: indeks massa tubuh
iNOS	: inducible nitric oxide synthase
Kemendes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
MMP	: matrix metalloproteinase
NADPH	: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAMPT	: nicotinamide phosphoribosyltransferase
NCEP	: National Cholesterol Education Program Expert Panel
NF- κ B	: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGSP	: National Glycohaemoglobin Standardization Program
NO	: nitric oxide
PBEF	: pre-B cell colony-enhancing factor
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PI3K	: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
PRPP	: 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate
ROS	: reactive oxygen species
RNS	: reactive nitrogen species
SOD	: superoxide dismutase
TMB	: tetramethylbenzidine
TNF α	: tumor necrotizing factor α
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
VCAM-1	: <i>vascular adhesion molecule-1</i>
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VEGFR	: vascular endothelial growth factor receptor
VLDL	: very low density lipoprotein

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Keterangan Lolos Kaji Etik
- Lampiran 2 Uji Ketelitian Pemeriksaan kolesterol LDL dan Visfatin
- Lampiran 3 Statistik Penelitian
- Lampiran 4 Organisasi Penelitian
- Lampiran 5 Surat Pernyataan
- Lampiran 6 Master tabel data
- Lampiran 7 Curriculum Vitae



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama di dunia. Salah satu faktor utama penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular adalah diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Hal ini disebabkan karena pada penderita DMT2 terjadi resistensi insulin, hiperglikemia, hiperinsulinemia, hipertensi, inflamasi sistemik dan faktor yang berasal dari jaringan adiposa serta dislipidemia diabetik yang dapat meningkatkan risiko kardiovaskular (Uslu *et al.*, 2012).

Dislipidemia diabetik dicirikan dengan adanya perubahan kuantitatif dan kualitatif pada lipid dan lipoprotein. Perubahan tersebut merupakan tautan utama antara diabetes dan peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien DMT2 (Wu and Parhofer, 2014). Perubahan kuantitatif lipoprotein atau dalam hal ini peningkatan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) merupakan faktor risiko terpenting pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik seperti penyakit koroner arteri (Hirano, 2018). Studi diabetes prospektif di Inggris menunjukkan peningkatan 1 mmol/L kolesterol LDL meningkatkan risiko kardiovaskular sebanyak 1,57 kali (Georg & Ludvik, 2000).

Low density lipoprotein (LDL) merupakan derivat dari VLDL dan IDL yang lebih banyak mengandung kolesterol (Feingold, 2021). Kolesterol LDL diketahui merupakan molekul aterogenik (Gligor *et al.*, 2012). Kolesterol LDL juga merupakan target primer terapi penurunan lipid berdasarkan bukti studi luaran klinis dimana penurunannya terbukti mereduksi risiko kardiovaskular (PERKI, 2017).

Risiko kardiovaskular selain terkait dengan dislipidemia diabetik juga berkaitan dengan peningkatan jaringan adiposa terutama adiposa visceral. Jaringan adiposa tersebut juga berperan dalam perkembangan diabetes dan sindrom metabolik (Hajianfar *et al.*, 2012). Jaringan adiposa menghasilkan beberapa protein (adipositokin) seperti leptin, adiponektin, resistin, TNF α , IL-6 dan visfatin yang memodulasi sensitivitas insulin serta berperan penting pada patogenesis resistensi insulin, dislipidemia, inflamasi, dan aterosklerosis (El-Shafey *et al.*, 2012; Hajianfar *et al.*, 2012).

Visfatin merupakan adipositokin terbaru yang ditemukan oleh Fukuhara *et al.* pada tahun 2005 dan dikenal juga sebagai *nicotinamide phosphoribosyltransferase* (NAMPT) atau *pre-B cell colony-enhancing factor* (PBEF) (Hajianfar *et al.*, 2012; Zheng *et al.*, 2019). Adipositokin ini terutama diekspresikan di jaringan lemak sentral (*visceral fat*) (Chen *et al.*, 2007). Kadar visfatin di sirkulasi berkorelasi positif dengan resistensi insulin dan kadarnya meningkat pada penyakit kardiovaskular (Chang *et al.*, 2011).

Peningkatan kadar visfatin di sirkulasi dapat merupakan penanda inflamasi dan disfungsi endotel pada penyakit metabolik. Hubungan antara kadar visfatin di sirkulasi dengan penyakit kardiovaskular telah secara luas diteliti. Kadar plasma visfatin yang tinggi dapat menyebabkan inflamasi pembuluh darah dan ketidakstabilan plak aterosklerotik. Peningkatan kadar visfatin berkaitan dengan aterosklerotik karotis pada pasien DMT2 atau sindroma metabolik (Zheng *et al.*, 2019). Sebagian besar penelitian telah melaporkan peningkatan kadar visfatin di sirkulasi pada berbagai kondisi klinis seperti obesitas, DMT2 dan sindroma

metabolik yang mempresentasikan faktor risiko independen untuk penyakit *inflammation-related atherothrombotic* (Romacho *et al.*, 2013).

Penelitian yang menghubungkan kolesterol LDL dengan visfatin pasien DMT2 dapat memberi gambaran tentang hubungan dislipidemia diabetik dan adipositokin seperti visfatin. Penelitian Uslu *et al.* (2012) terhadap 85 pasien DMT2 di Turki didapatkan visfatin berkorelasi positif dengan kolesterol LDL ($p < 0,01$). Penelitian Al Khalidy *et al.* (2017) juga menemukan korelasi positif kuat bermakna antara kadar visfatin dengan kolesterol LDL pada pasien DMT2 ($r = 0,536$; $p = 0,01$). Sedangkan penelitian Chen *et al.* (2006) pada 61 pasien DMT2 dan 59 partisipan sehat di China justru memberikan hasil yang berbeda yaitu kadar visfatin meningkat pada kelompok DMT2 namun tidak ditemukan korelasi antara visfatin dengan profil lipid termasuk kolesterol LDL.

Korelasi antara kolesterol LDL dengan visfatin pada penderita DMT2 dari penelitian sebelumnya masih terdapat kontroversi hasil, selain itu penelitian mengenai visfatin dan korelasinya dengan kolesterol LDL pada penderita DMT2 di Indonesia belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang di atas maka Peneliti tertarik untuk mengetahui korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada penderita DMT2.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapakah kadar kolesterol LDL pasien diabetes melitus tipe 2?
2. Berapakah kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2?

3. Apakah ada perbedaan kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan kontrol glikemik?
4. Apakah ada korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar kolesterol LDL pasien diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2.
3. Menganalisis perbedaan kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan kontrol glikemik.
4. Mengetahui korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pengetahuan bagi peneliti.
2. Memberikan informasi bagi klinisi tentang visfatin sebagai salah satu parameter alternatif penilaian risiko kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan penatalaksanaan yang lebih baik.
3. Menjadi pedoman untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS TIPE 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 2 adalah kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (PERKENI, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

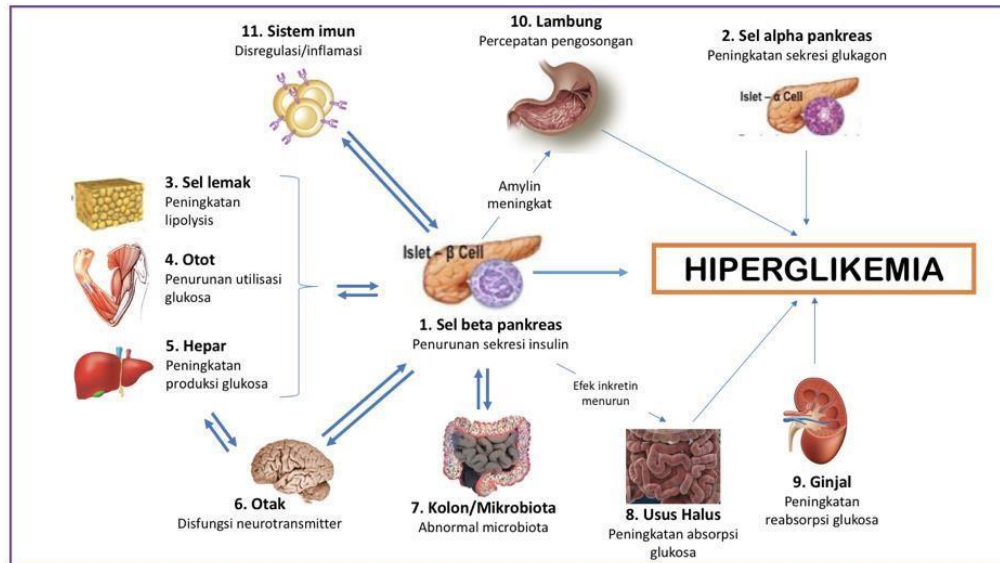
Diabetes melitus memengaruhi hampir 100 juta penduduk dunia dan insiden serta prevalensinya terus bertambah. Diprediksi pada akhir abad kedua puluh akan ada lebih dari satu triliun orang di dunia menderita diabetes (Georg & Ludvik, 2000). World Health Organization memprediksi kenaikan jumlah penyandang DMT2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (PERKENI, 2019). Prevalensi diabetes melitus di Sumatera Barat berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018 sebesar 1,6% (KEMENKES RI, 2020).

2.1.3 Patogenesis

Resistensi insulin pada sel otot dan hepar, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DMT2 (PERKENI, 2019). Stres retikulum endoplasma, stres oksidatif, kelainan genetik, penuaan, hipoksia dan lipodistrofi juga berperan dalam patogenesis DMT2 melalui resistensi insulin (Wondmkun, 2020).

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia pada DMT2 disebabkan oleh sebelas hal (*the egregious eleven*) yaitu: kegagalan sel beta pankreas, kerusakan sel

alfa pankreas, sel lemak (peningkatan lipolisis), otot (penurunan utilisasi glukosa), hepar (peningkatan produksi glukosa), otak (disfungsi neurotransmitter), abnormal mikrobiota kolon, usus halus (peningkatan absorpsi glukosa), ginjal (peningkatan reabsorpsi glukosa), lambung (percepatan pengosongan) dan sistem imun (inflamasi) (PERKENI, 2019).



Gambar 2.1 *The Egregious Eleven* (PERKENI, 2019)

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Kriteria diagnosis untuk diabetes melitus adalah bila ditemukan: (PERKENI, 2019)

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau

4. Pemeriksaan HbA1c \geq 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).

Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi (PERKENI, 2019).

2.1.5 Risiko Kardiovaskular pada Diabetes Melitus Tipe 2

Metaanalisis secara sistematis Einarson *et al.* (2017) terhadap 57 artikel penelitian seluruh dunia dari 4.549.481 pasien DMT2 didapatkan prevalensi keseluruhan penyakit kardiovaskular pada DMT2 adalah 32,2%. Pasien dengan DMT2 memiliki risiko 10% untuk penyakit koroner akut, 53% miokard infark, 58% stroke, dan 112% peningkatan risiko gagal jantung.

Pasien DMT2 sebagian besarnya memiliki risiko dua hingga empat kali lipat untuk penyakit kardiovaskular sebagai penyebab utama kematian pada populasi penderita diabetes melitus. Faktor risiko kardiovaskular pada penderita DMT2 antara lain disebabkan dislipidemia diabetik, hiperglikemia kronis, peningkatan tekanan darah dan merokok (Georg & Ludvik, 2000).

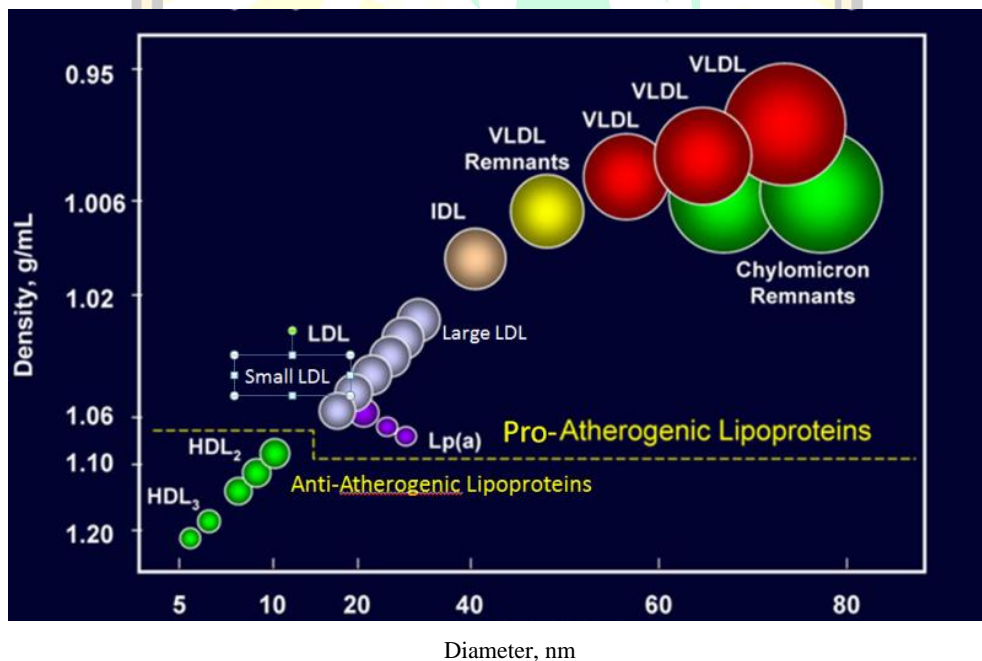
2.2 KOLESTEROL LDL

2.2.1 Definisi

Lipid harus berikatan dengan molekul protein (disebut apolipoprotein) agar dapat larut dalam plasma darah. Ikatan antara lipid dengan apolipoprotein disebut lipoprotein (Remaley *et al.*, 2018). Lipoprotein merupakan partikel

kompleks yang terdiri dari kolesterol ester dan trigliserida pada bagian tengah, dikelilingi oleh kolesterol bebas, fosfolipid dan apolipoprotein yang membentuk lipoprotein. Lipoprotein plasma dapat dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein (kilomikron, kilomikron remnant, VLDL, IDL, LDL, HDL, dan Lp (a)). Kilomikron remnant, VLDL, IDL, LDL, dan Lp (a) bersifat pro-aterogenik sementara HDL anti-aterogenik (Feingold, 2021).

Low density lipoprotein (LDL) merupakan derivat dari VLDL dan IDL yang lebih banyak mengandung kolesterol. *Low density lipoprotein* membawa sebagian besar kolesterol di dalam sirkulasi. Setiap partikel LDL terdiri dari satu molekul Apo B-100. Partikel *small dense* LDL berkaitan dengan hipertrigliseridemia, kadar HDL yang rendah, obesitas, DMT2 dan keadaan infeksi serta inflamasi. Partikel *small dense* LDL ini bersifat lebih pro-aterogenik dibanding partikel besar LDL (Feingold, 2021).



Gambar 2.2 Pembagian Lipoprotein (Feingold, 2021).

2.2.2 Aplikasi klinis

Abnormalitas lipid serum (dislipidemia) umum ditemukan pada populasi diabetes terkait dengan defisiensi insulin atau resistensi insulin. Kolesterol LDL merupakan faktor risiko terpenting pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik seperti penyakit arteri koroner (Hirano, 2018). Kejadian kardiovaskular lebih tinggi pada keadaan dislipidemia: kolesterol LDL $> 2,6$ mmol/L, kolesterol HDL $\leq 0,88$ mmol/L dan TG $\geq 2,3$ mmol/L (Timon *et al.*, 2014).

Konsentrasi kolesterol LDL dapat dihitung dengan 2 cara yaitu menggunakan metode Friedewald (tidak langsung) atau metode *direct* (langsung) (PERKI, 2017). Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Pada pasien dewasa pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil lipidnya menunjukkan hasil yang baik (LDL < 100 mg/dL; HDL > 50 mg/dL; TG < 150 mg/dL), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali (PERKENI, 2019).

2.3 VISFATIN

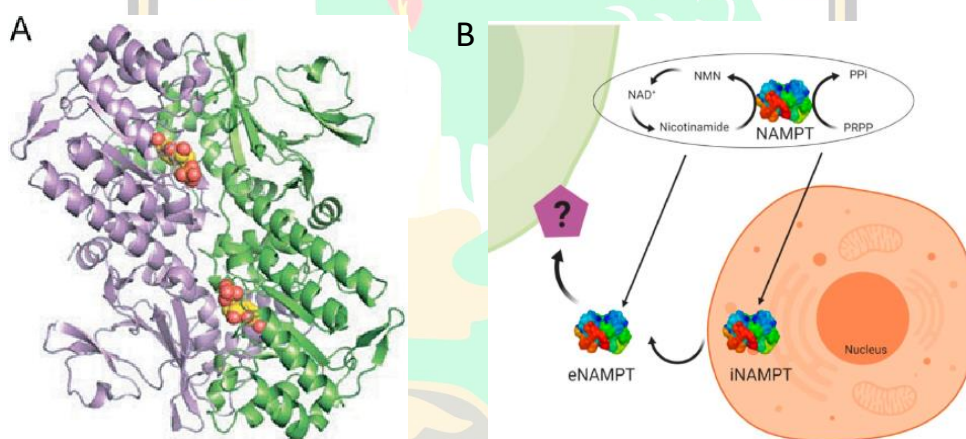
2.3.1 Definisi

Visfatin dikenal juga sebagai *pre-B-cell colony-enhancing factor* (PBEF) dan *nicotinamide phosphoribosyl transferase* (NAMPT) telah diidentifikasi sebagai adipositokin terbaru. Visfatin yang diidentifikasi sebagai PBEF merupakan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam perkembangan awal limfosit B. Visfatin tersebut disintesis pada beberapa jaringan seperti hepar, sumsum tulang, otot rangka, neutrofil dan membran fetus (Adeghate, 2008). Fukuhara *et al.* pada tahun 2005

menunjukkan bahwa visfatin merupakan protein yang diekspresikan pada adiposit dan disekresikan dari jaringan adiposa terutama lemak visceral (Chang *et al.*, 2011).

2.3.2 Struktur

Visfatin merupakan protein dimer dengan berat molekul 52 kDa. Setiap monomer visfatin manusia mengandung 491 asam amino (Sonoli *et al.*, 2011; Tahir *et al.*, 2017). Visfatin memiliki dua sisi aktif pada penghubung dimer protein sehingga dimerisasi protein ini berperan penting untuk aktivitas katalisis enzim. Setiap monomer visfatin juga mengandung 19 β -strands dan 13 α -helices serta diatur oleh dua domain struktural. Gen visfatin pada manusia terletak pada lengan panjang kromosom 7 diantara 7q22.1 dan 7q31.33 (Sonoli *et al.*, 2011).



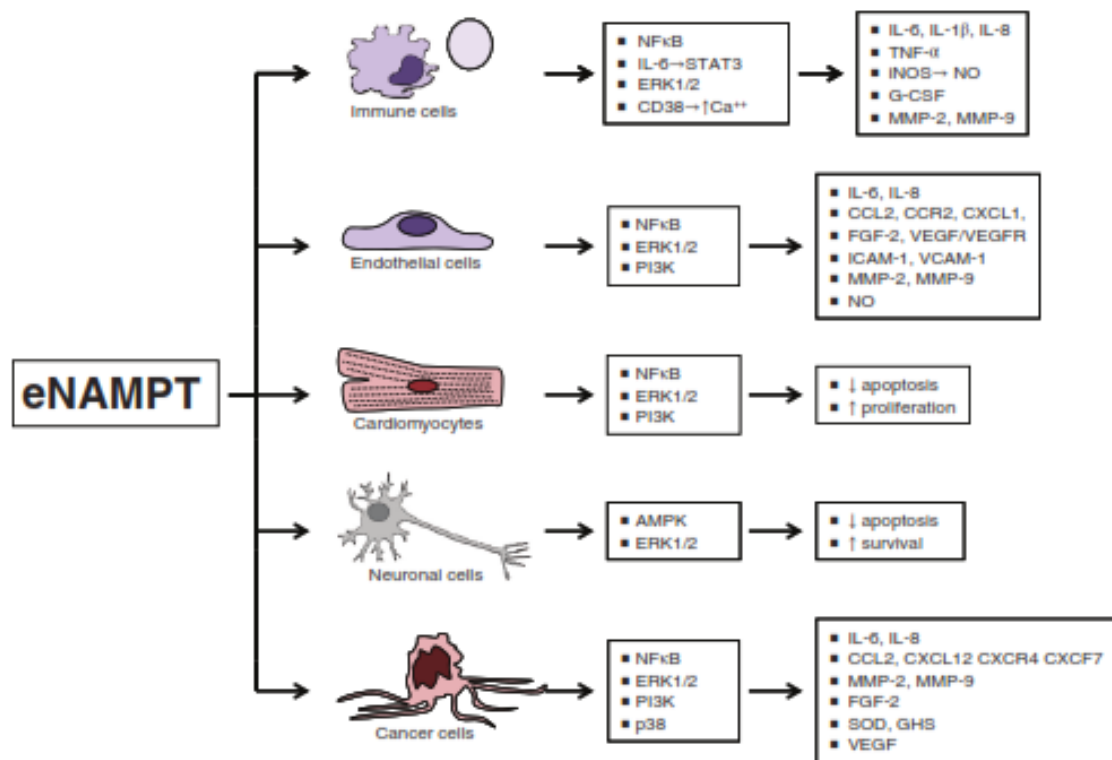
Gambar 2.3 Bentuk dan Struktur Visfatin. A. Subunit monomer visfatin berwarna warna hijau dan ungu, karbon pada *nicotinamide mononucleotide* (NMN) berwarna kuning. B. Visfatin dapat ditemukan dalam bentuk intraseluler *nicotinamide phosphoribosyltransferase* (iNAMPT) dan ekstraseluler (eNAMPT) yang memiliki peran enzimatik memproduksi NAD^+ (*nicotinamide adenine dinucleotide*). Visfatin juga berperan sebagai sitokin pada sel target. NAMPT mengkatalis reaksi antara *nicotinamide* dan *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate* (PRPP) menjadi NMN (Sommer *et al.*, 2008; Estienne *et al.*, 2019).

2.3.3 Distribusi dan Fisiologi

Visfatin terdistribusi pada banyak sel dan jaringan termasuk jaringan adiposa, leukosit, makrofag, kolon dan sel epitel mamalia, cairan sendi dan plasma

(Adegate, 2008). Visfatin sebagai eNAMPT telah diidentifikasi di hepar, kardiomiosit, otot rangka dan sel otak (Carbone *et al.*, 2017).

Kadar eNAMPT meningkat ketika terjadi lisis sel (contoh setelah kerusakan iskemik akut) namun eNAMPT juga disekresikan oleh sel hidup. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan eNAMPT dibagi menjadi: (i) stress seluler, (ii) sinyal nutrisi dan (iii) sinyal inflamasi (Carbone *et al.*, 2017).



Gambar 2.4 Efek Autokrin/Parakrin dari *extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase* (eNAMPT).

Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase bertindak sebagai sitokin pada lingkungan ekstraselular. Respon eNAMPT-mediated cellular termasuk pelepasan sitokin lain dan aktivasi jalur intraselular fisiologis/patologis. NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL: interleukin; ERK: extracellular signal-regulated kinases; CD: cluster of differentiation; TNF: tumour necrosis factor; iNOS: inducible nitric oxide synthase; NO: nitric oxide; G-CSF: granulocyte colony stimulating factor; MMP: matrix metalloproteinase; PI3K: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase; CCL: chemokine (C-C motif) ligand; CCR: C-C chemokine receptor; CXCL: chemokine (C-X-C motif) ligand; AMPK: 5' AMP-activated protein kinase; FGF: fibroblast growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; ICAM: intracellular adhesion molecule; VCAM: vascular cell adhesion molecule; SOD: superoxide dismutase; GSH: glutathione (Carbone *et al.*, 2017).

2.3.4 Aplikasi Klinis

Visfatin berikatan dengan reseptor insulin pada sisi lain dan menyebabkan hipoglikemia melalui pengurangan pelepasan glukosa dari sel hepar serta menstimulasi penggunaan glukosa pada adiposit dan miosit (El-Shafey *et al.*, 2012). Ikatan visfatin terhadap reseptor insulin ini masih merupakan kontroversi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa visfatin memediasi biosintesis NAD^+ sistemik yang penting untuk fungsi sel β sehingga membantu dalam regulasi homeostasis glukosa (Sonoli *et al.*, 2011).

Peningkatan visfatin diregulasi oleh hipoksia, inflamasi dan kondisi hiperglikemia serta penurunannya diregulasi oleh insulin, somatostatin dan statin (El-Shafey *et al.*, 2012). Kadar visfatin pada laki-laki dan perempuan tidak berbeda. Nilai rujukan normal kadar visfatin serum adalah $15,8 \pm 16,7$ ng/ml (Sonoli *et al.*, 2011). Pemeriksaan kadar visfatin dapat dilakukan dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Visfatin merupakan biomarker potensial untuk komplikasi kardiovaskular berkaitan dengan kelainan metabolik. Banyak penelitian melaporkan peningkatan visfatin pada berbagai kondisi klinis seperti obesitas, DM2 dan sindrom metabolik yang menunjukkan faktor risiko independen untuk penyakit aterosklerotik terkait inflamasi. Visfatin dikemukakan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan proses awal perkembangan aterosklerosis (Romacho *et al.*, 2013).

2.3.5 Hubungan Kolesterol LDL dan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar serum visfatin pasien DM2 pada beberapa penelitian secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat. Peningkatan kadar

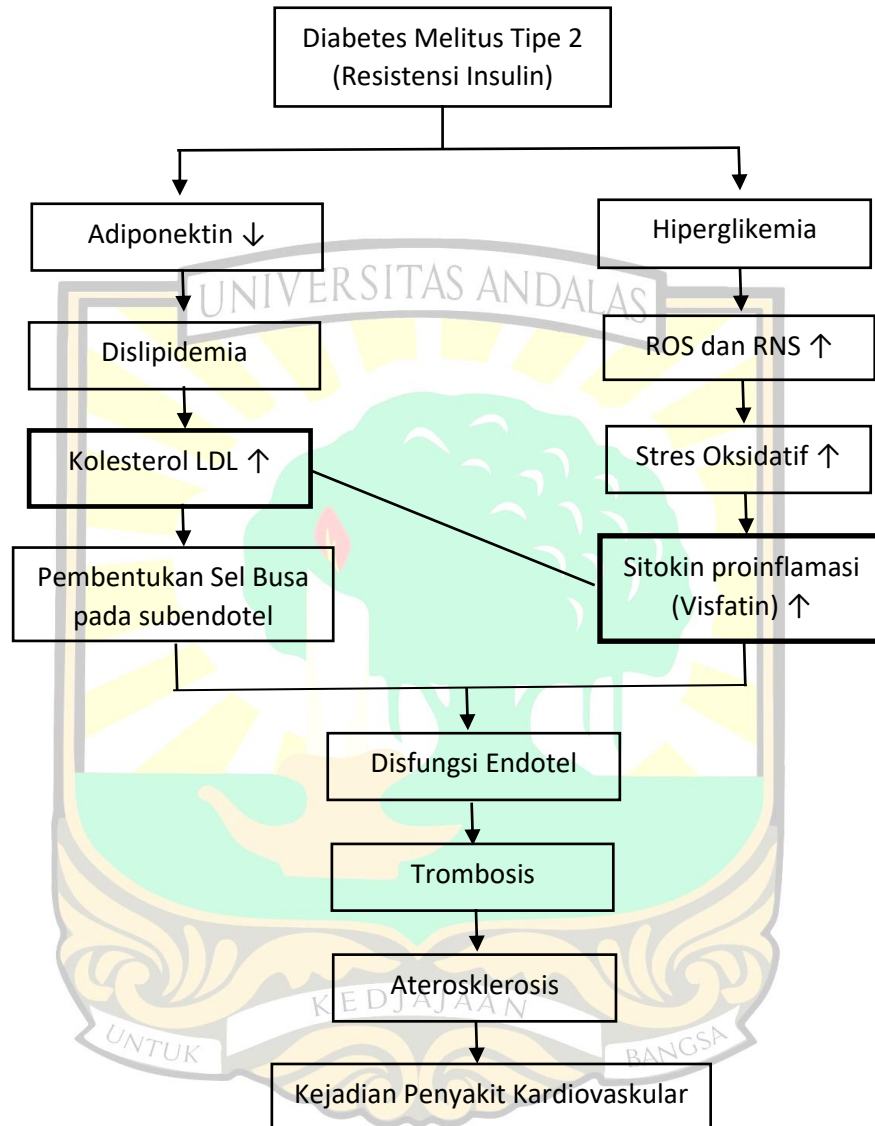
serum visfatin ini dipertimbangkan sebagai tanda adanya deteorisasi fungsi sel beta pankreas pada pasien DMT2 (Adeghate, 2008).

Penelitian yang menghubungkan kolesterol LDL dan visfatin pasien DMT2 antara lain Uslu *et al.* (2012) dari 85 pasien DMT2 di Turki didapatkan visfatin berkorelasi positif dengan kolesterol LDL ($p < 0,01$); penelitian Al Khalidy *et al.* (2017) juga menemukan korelasi positif kuat bermakna antara kadar visfatin dengan kolesterol LDL pada pasien DMT2 ($r = 0,536$; $p = 0,01$). Penelitian Chen *et al.* (2006) pada 61 pasien DMT2 dan 59 partisipan sehat justru memberikan hasil yang berbeda yaitu tidak ditemukan korelasi antara visfatin dengan profil lipid termasuk kolesterol LDL.



BAB 3
KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Keterangan Gambar:

= variabel yang diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami resistensi insulin sehingga insulin tidak dapat bekerja dengan optimal pada organ target. Keadaan resistensi insulin berkaitan dengan penurunan adiponektin yang berakibat terjadinya dislipidemia yang ditandai oleh peningkatan lipoprotein seperti kolesterol LDL. Peningkatan kadar kolesterol plasma menyebabkan perubahan permeabilitas endotel arteri sehingga memperbolehkan terjadinya migrasi lipid terutama partikel kolesterol LDL kedalam dinding arteri.

Partikel LDL di subendotel akan teroksidasi dan menjadi *chemoattractant* yang kuat. Monosit di sirkulasi kemudian akan beradhesi ke sel endotel dan mengekspresikan molekul adhesi seperti *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan selektin. Monosit akan bertransformasi menjadi makrofag di tunika intima sel endotel dan akan memfagosit kolesterol LDL yang teroksidasi membentuk sel busa (*foam cell formation*) dan menjadi plak aterom. Dinding plak aterom mudah untuk robek dan akan mengaktivasi sistem koagulasi membentuk trombosis.

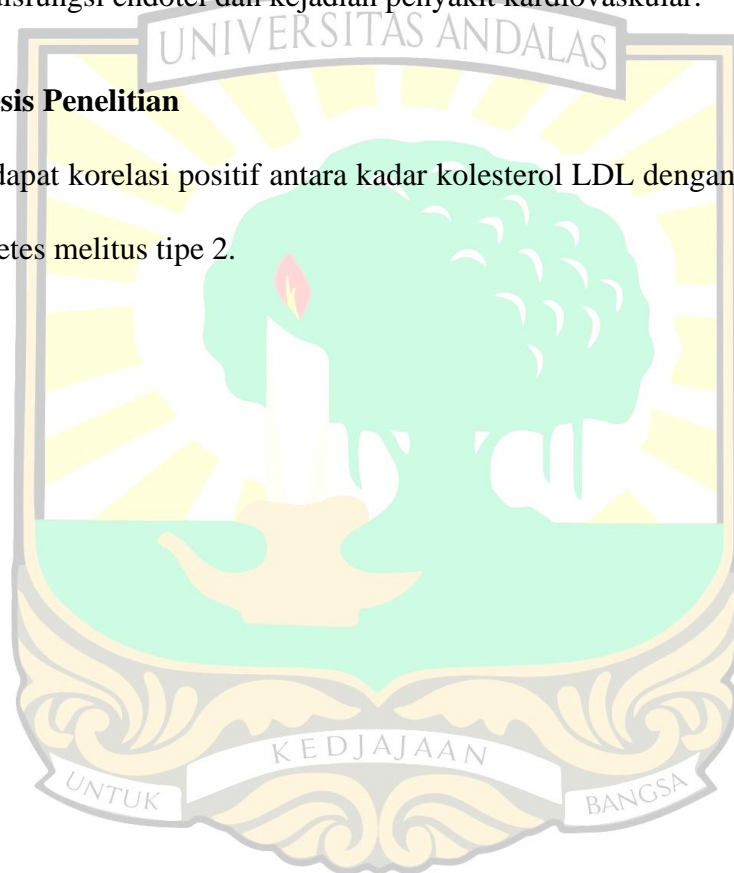
Kondisi hiperglikemia pada DMT2 menyebabkan terjadi glikasi protein ekstraseluler dan intraseluler. Permulaan glikasi terjadi pada residu lisin dan membentuk glukosilamin dan fruktosamin dinamakan *early glycation product*. Reaksi irreversibel terjadi meliputi *crosslink*, pembentukan aromatik heterosiklik dan komponen teroksidasi yang menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs). *Advanced glycation end products* intrasel yang berakumulasi di dalam retikulum endoplasmik menimbulkan stres pada retikulum endoplasma sel endotel

dan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) serta *reactive nitrogen species* (RNS) sehingga terjadi stress oksidatif.

Stress oksidatif yang terjadi pada sel endotel berpengaruh terhadap jaringan adiposa yaitu dengan mengeluarkan sitokin proinflamasi berupa adipositokin. Adipositokin seperti leptin, resistin, TNF α , IL-6 dan visfatin akan meningkat. Peningkatan sitokin proinflamasi memiliki peranan penting terhadap terjadinya disfungsi endotel dan kejadian penyakit kardiovaskular.

3.1 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang untuk pemeriksaan kolesterol LDL metode *direct homogenous assay* dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk pemeriksaan visfatin metode ELISA. Penelitian dilakukan mulai bulan Januari hingga Juli 2022.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien yang telah didiagnosis sebagai penyandang diabetes melitus tipe 2 oleh klinisi di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

- Pasien telah menandatangani *general informed consent*.
- Pasien umur >18 tahun.

Kriteria Eksklusi :

- Ada infeksi akut dan kronis, penyakit keganasan, penyakit hepar dan ginjal
- Kehamilan
- Penyandang obes dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 30

4.3.2.1 Besar Sampel Penelitian

Besar sampel ditetapkan berdasarkan rumus sampel tunggal minimal untuk uji hipotesis menggunakan koefisien korelasi (Dahlan, 2016), yaitu:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right)^2 + 3$$

Keterangan:

n : besar sampel

$Z\alpha$: Kesalahan tipe I sebesar 5%, $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$: Kesalahan tipe II sebesar power 90%, $Z\beta = 1,28$

r : Perkiraan koefisien korelasi = 0,536 (Al Khalidy *et al.*, 2017)

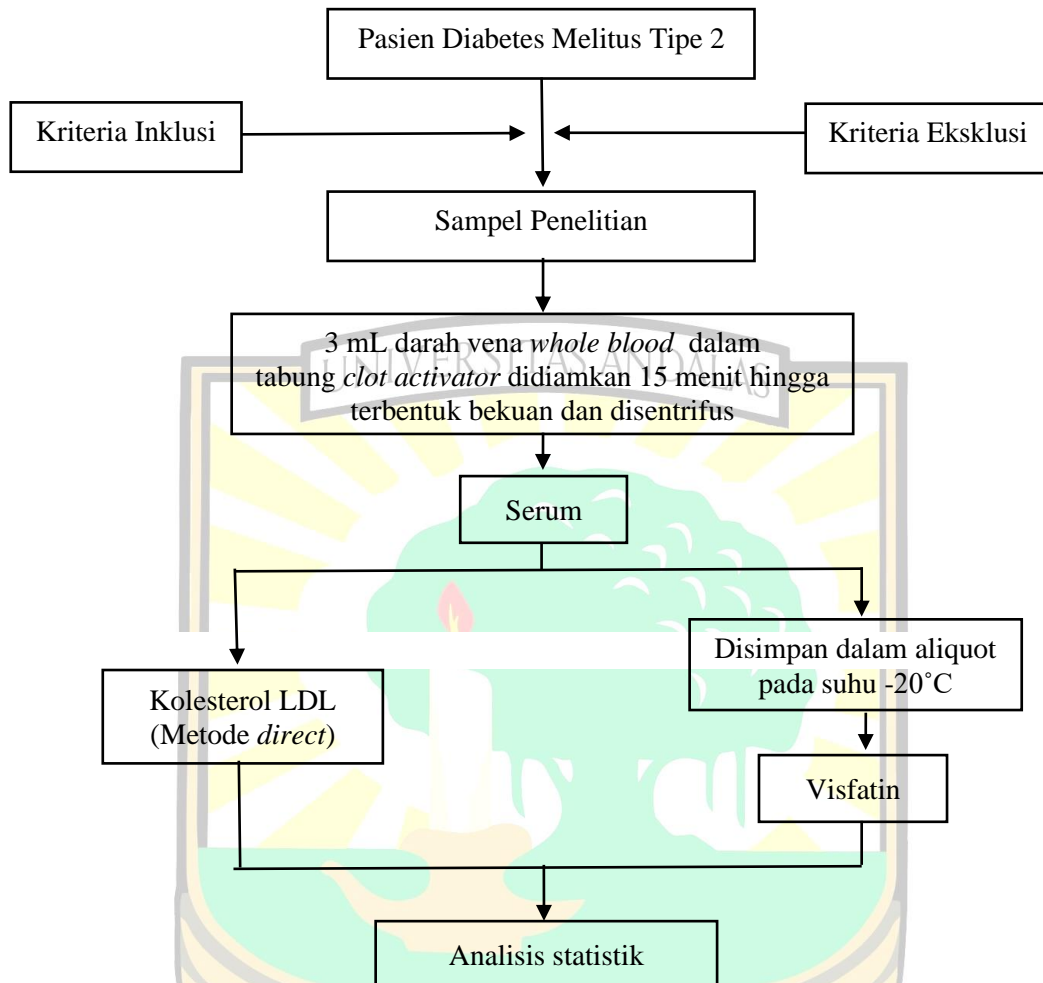
Dengan rumus di atas didapatkan besar sampel minimal adalah 32 sampel.

4.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

4.4 Alur Penelitian

Alur penelitian berdasarkan kerangka operasional sebagai berikut:



4.5 Definisi Operasional

4.5.1 Kadar Visfatin

Definisi : protein proinflamasi yang disekresikan oleh jaringan adiposa terutama lemak visceral, leukosit, makrofag, kolon, sel epitel mamalia, cairan sendi dan plasma dengan berat molekul 52kD.

Cara ukur : *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

Alat ukur : ELISA reader

Hasil ukur : ng/ml

Skala ukur : rasio

4.5.2 Kolesterol LDL

Definisi : gabungan molekul lipid dan protein (total lipid: 75-80%, protein: 20-25%) dengan densitas: 1,019-1,063 gr/ml.

Metode pemeriksaan kolesterol LDL *direct* menggunakan reagen LDL Cholesterol Gen.3 pada sampel serum.

Cara ukur : Metode *homogenous assay colorimetric test*

Alat ukur : alat kimia klinik otomatis

Hasil ukur : mg/dL

Skala ukur : rasio

4.5.3 Kontrol Glikemik

Definisi : sasaran pemantauan glukosa pada DMT2 menggunakan hemoglobin A1c yang menggambarkan kadar rerata glukosa darah 8-12 minggu sebelumnya

Cara ukur : berdasarkan *reasonable goal* dari HbA1c, rekomendasi ADA 2018

Alat ukur : tabel

Hasil ukur : DMT2 dengan kontrol glikemik baik: HbA1c < 7 %

DMT2 dengan kontrol glikemik buruk: HbA1c \geq 7 %

Skala ukur : nominal

4.6 Prosedur Kerja

4.6.1 Pemeriksaan Pendahuluan

Kontrol kualitas dilakukan terhadap pemeriksaan kadar kolesterol LDL dan visfatin selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar analit dalam serum.

4.6.2 Pemeriksaan Visfatin (Elabscience, 2020)

4.6.2.1 Prinsip Pemeriksaan

Kit ELISA ini menggunakan prinsip sandwich ELISA. *Microplate* ELISA yang disediakan dalam kit ini telah dilapisi sebelumnya dengan antibodi spesifik untuk *human* visfatin. Standar atau sampel ditambahkan ke sumur *microplate* ELISA dan dikombinasikan dengan antibodi spesifik. Kemudian antibodi deteksi terbiotinilasi khusus untuk *human* visfatin dan *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) konjugat ditambahkan berturut-turut ke masing-masing *microplate* dan diinkubasi. Komponen bebas akan terbuang. Larutan substrat ditambahkan ke setiap sumur. Hanya sumur yang mengandung *human* visfatin, antibodi deteksi terbiotinilasi dan konjugat *Avidin-HRP* yang akan tampak berwarna biru. Reaksi enzim-substrat diakhiri dengan penambahan larutan stop dan warnanya berubah menjadi kuning. Densitas optik (OD) diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. Nilai OD sebanding dengan konsentrasi *human* visfatin. Konsentrasi *human* visfatin dalam sampel dapat dihitung dengan membandingkan OD sampel dengan kurva standar.

4.6.3.2 Pra Analitik

Sampel dibiarkan pada suhu ruangan selama 30 menit hingga membentuk bekuan sebelum disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3500 rpm.

Pemeriksaan dilakukan pada sampel serum yang disimpan dalam aliquot pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$ dengan stabilitas sampel < 1 bulan. Sampel yang diperiksa pada penelitian ini merupakan serum puasa. Subjek penelitian berpuasa selama 10-12 jam.

4.6.3.3 Analitik

- Kedalam kedua kolom pertama ditambahkan larutan standard: konsentrasi tiap larutan ditambahkan duplikat ke tiap sumur sebanyak $100\ \mu\text{L}$. Kedalam sumur lain ditambahkan sampel ($100\ \mu\text{L}$ tiap sumur). Plate ditutup dengan *sealer* yang telah disediakan di kit lalu diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C .
- Cairan dipindahkan pada tiap sumur, tidak dicuci lalu ditambahkan $100\ \mu\text{L}$ *Biotinylated Detection Ab working solution* pada tiap sumur, tutupi dengan *plate sealer*. Campurkan dengan pelan lalu inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C .
- Setiap sumur diaspirasi lalu ditambahkan $350\ \mu\text{L}$ buffer pencuci ke setiap sumur. Campuran dibiarkan selama 1-2 menit dan kemudian diaspirasi dari masing-masing sumur dan diketuk hingga kering pada kertas penyerap yang bersih. Langkah pencucian ini diulangi sebanyak 3 kali. Catatan: pencuci *microplate* dapat digunakan pada langkah ini dan langkah pencucian lainnya.
- Ditambahkan $100\ \mu\text{L}$ *HRP Conjugate working solution* pada tiap sumur dan ditutupi dengan *plate sealer* lalu diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C .
- Setiap sumur diaspirasi kemudian dilakukan pencucian ulang sebanyak lima kali. Ditambahkan $90\ \mu\text{L}$ reagen substrat pada tiap sumur dan ditutupi dengan *plate sealer* yang baru. Dilakukan inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C dan dijauhkan dari cahaya. Catatan: waktu reaksi dapat dipersingkat atau diperpanjang sesuai dengan perubahan warna, tetapi tidak lebih dari 30 menit.

- Ditambahkan 50 μL *stop solution* pada tiap sumur. Catatan: Penambahan *stop solution* harus dilakukan dengan urutan yang sama seperti larutan substrat.
- Setiap sumur ditentukan *optical density (OD value)* dengan *micro-plate reader* pada panjang gelombang 450 nm.

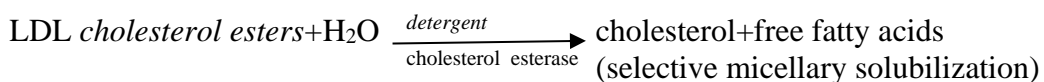
4.6.3.4 Interpretasi Hasil

Penelitian *case-control* Akdogan *et al.* (2018) terhadap 40 pasien dewasa dan 40 kontrol sehat di Turki dengan menggunakan reagen Elabscience mendapatkan rerata kadar visfatin pada individu sehat adalah 0,19-8,54 ng/ml.

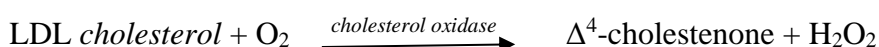
4.6.3 Pemeriksaan Kolesterol *Low Density Lipoprotein*

4.6.3.1 Prinsip Pemeriksaan

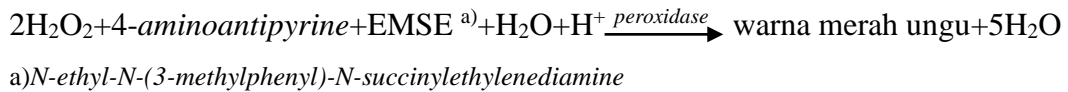
Prinsip pemeriksaan kolesterol LDL menggunakan alat analisis kimia klinik otomatis Cobas Integra 400 plus dengan metode *homogenous assay colorimetric test* dan reagen LDL-Cholesterol Gen.3. Kolesterol ester dan kolesterol bebas pada LDL diukur dengan metode enzimatis kolesterol menggunakan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase dengan surfaktan yang akan melarutkan secara selektif LDL. Reaksi enzim terhadap lipoprotein selain LDL dihambat oleh surfaktan dan komponen gula. Kolesterol pada HDL, VLDL dan kilomikron tidak diperiksa.



Kolesterol ester akan dipecah secara kuantitatif menjadi kolesterol bebas dan asam lemak oleh kolesterol esterase.



Kolesterol akan dioksidasi dengan kolesterol oksidase menjadi Δ^4 -cholestenone dan hidrogen peroksida dengan adanya oksigen.



Penambahan peroksidase akan menghasilkan hidrogen peroksida yang bereaksi dengan 4-aminoantipyrine dan EMSE menghasilkan warna merah ungu. Warna yang dihasilkan setara dengan konsentrasi kolesterol dan diukur secara fotometrik (Cobas, 2017).

4.6.3.2 Pra Analitik

Sampel yang digunakan adalah serum puasa, subjek penelitian berpuasa selama 10-12 jam dan sampel serum langsung diperiksa pada alat. Stabilitas sampel serum pada suhu 2-8°C selama 7 hari, suhu -20°C selama 12 bulan (Cobas, 2017).

4.6.3.3 Analitik

Tabung sampel yang berisi serum diletakkan kedalam rak sampel kemudian rak sampel dimasukkan kedalam alat analisis kimia klinik otomatis. Sampel diperiksa secara otomatis.

4.6.3.4 Interpretasi Hasil

Tabel 4.1 Nilai Rentang Rujukan Kolesterol LDL bagi Dewasa

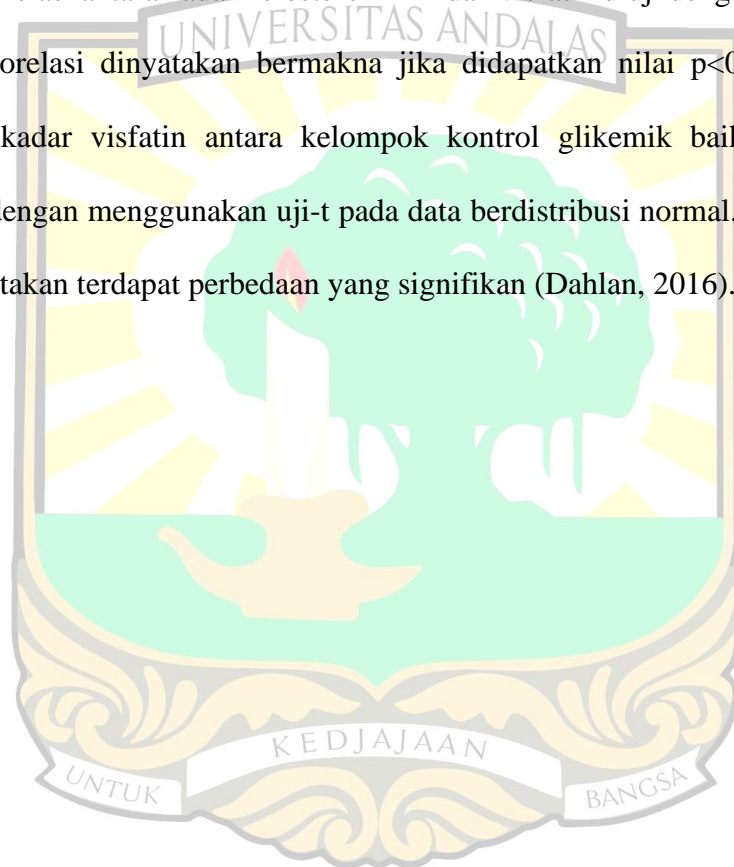
Kadar berdasarkan risiko penyakit jantung koroner	Kolesterol LDL (mg/dL)
<i>Optimal</i>	< 100
<i>Near optimal/above optimal</i>	100-129
<i>Borderline high</i>	130-159
<i>High</i>	160-189
<i>Very high</i>	≥ 190

(Cobas, 2017)

4.7 Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian dianalisis menggunakan program komputer. Data hasil pengukuran kadar kolesterol LDL dan visfatin dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov dan didapatkan distribusi normal. Data numerik disajikan dalam bentuk rerata (standar deviasi) dan median (nilai minimum-maksimum). Data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

Korelasi antara kadar kolesterol LDL dan visfatin diuji dengan uji korelasi Pearson. Korelasi dinyatakan bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$. Analisis perbedaan kadar visfatin antara kelompok kontrol glikemik baik dan buruk, dilakukan dengan menggunakan uji-t pada data berdistribusi normal. Nilai $p < 0,05$ maka dinyatakan terdapat perbedaan yang signifikan (Dahlan, 2016).



BAB 5 HASIL PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang terhadap 60 pasien DMT2 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Parameter yang diperiksa adalah kolesterol LDL metode *direct homogenous assay* dan visfatin metode ELISA.

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	32 (53,3)	
Perempuan	28 (46,7)	
Usia (tahun)		60 (10,55)
Indeks massa tubuh (IMT) (kg/m ²)		25,06 (2,7)
Lama menderita diabetes mellitus		
< 10 tahun	44 (73,3)	
10-19 tahun	14 (3,3)	
≥ 20 tahun	2 (3,3)	
Riwayat kardiovaskular	19 (31,7)	
Riwayat merokok	2 (3,3)	
Riwayat penggunaan statin	35 (58,3)	
HbA1c (%)		7,7 (2,09)

Tabel 5.1 diketahui sebagian besar subjek (53,3%) berjenis kelamin laki-laki. Rerata usia subjek yaitu 60 (10,55) tahun, indeks massa tubuh (IMT) yaitu 25,06 (2,7) kg/m². Sebagian besar subjek penelitian menderita DMT2 kurang dari 10 tahun (73,3%). Subjek penelitian yang memiliki riwayat kardiovaskular sebanyak 19 orang (31,7%) dan sebagian kecil subjek (3,8%) memiliki riwayat

merokok. Subjek yang memiliki riwayat penggunaan statin sebanyak 58,3%. Rerata nilai HbA1c pada subjek penelitian ini adalah 7,7 (2,09)%.

Karakteristik subjek penelitian pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Variabel	Kontrol Glikemik Baik (n=28)		Kontrol Glikemik Buruk (n=32)	
	f (%)	Rerata (SD)	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	18 (64,3)		14 (43,8)	
Perempuan	10 (35,7)		18 (56,3)	
Usia (tahun)		58 (11)		60 (10)
Indeks massa tubuh (IMT) (kg/m ²)		25,21 (3,09)		24,92 (2,35)
Riwayat merokok	2 (5,9)		0	
Riwayat kardiovaskular	6 (21,4)		13 (40,6)	
Riwayat penggunaan statin	15 (25,0)		20 (33,3)	
HbA1c (%)		6,23 (0,51)		9,07 (2,04)

Berdasarkan Tabel 5.2 diketahui subjek pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (64,3%), sedangkan pasien DMT2 dengan kontrol glikemik buruk lebih banyak berjenis kelamin perempuan (56,3%). Rerata usia subjek pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 58 (11) tahun lebih muda dibandingkan DMT2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 60 (10) tahun. Rerata indeks massa tubuh pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 25,21 (3,09) kg/m² dibandingkan kontrol glikemik buruk yaitu 24,92 (2,35) kg/m².

Sebagian kecil subjek (5,9%) pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik memiliki riwayat merokok, namun tidak ditemukan adanya riwayat merokok

pada subjek DMT2 dengan kontrol glikemik buruk. Riwayat kardiovaskular lebih banyak ditemukan pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik buruk (40,6%) dibandingkan kontrol glikemik baik (21,4%). Riwayat penggunaan statin lebih banyak ditemukan pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik buruk (33,3%) dibandingkan kontrol glikemik baik (25,0%). Rerata nilai HbA1c pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik 6,23 (0,51)% sedangkan kontrol glikemik buruk 9,07 (2,04)%.

5.2 Kadar Kolesterol LDL dan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov* (n=60) diketahui bahwa kadar kolesterol LDL dan visfatin terdistribusi normal ($p > 0,05$). Kadar kolesterol LDL dan visfatin pada DMT2 dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.3 Kadar Kolesterol LDL dan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Variabel	Rerata (SD)
Kolesterol LDL (mg/dL)	111 (30,55)
Kadar Visfatin (ng/mL)	10,02 (8,19)

Berdasarkan Tabel 5.3 diketahui bahwa rerata kadar kolesterol LDL pasien DMT2 pada penelitian ini yaitu 111 (30,55) mg/dL dan kadar visfatin yaitu 10,02 (8,19) ng/mL.

5.3 Perbedaan Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Perbedaan kadar visfatin pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Visfatin Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Kontrol Glikemik	Visfatin (ng/mL) Rerata (SD)	p*
Baik (HbA1c < 7%)	10,03 (7,83)	0,988
Buruk (HbA1c ≥ 7%)	10,00 (8,6)	

*Uji-t: signifikan p< 0,05

Tabel 5.4 diketahui rerata kadar visfatin pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik adalah 10,03 (7,83) ng/mL sedangkan pasien DMT2 dengan kontrol glikemik buruk adalah 10,00 ng/mL. Kadar visfatin pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk pada penelitian ini tidak berbeda secara signifikan karena p>0,05.

5.4 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien DMT2 dapat dilihat sebagai berikut.

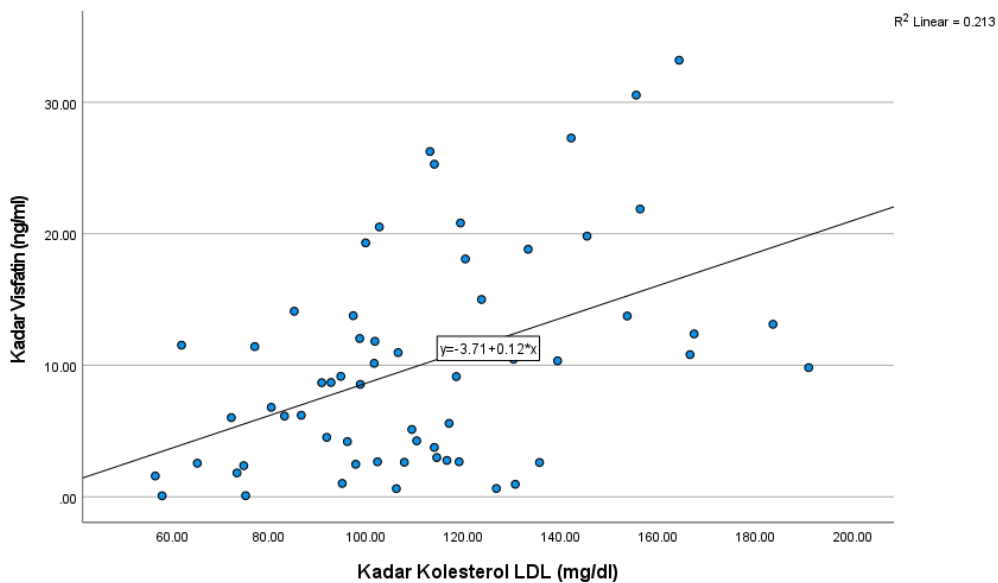
Tabel 5.5 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Variabel	r	p
Kolesterol LDL (mg/dL) Visfatin (ng/mL)	0,461	<0,001*

*Uji korelasi Pearson

Tabel 5.5 diketahui terdapat korelasi positif antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2 (p<0,05). Hubungan antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pasien DMT2 memiliki kekuatan hubungan sedang (r=0,461).

Scatter plot korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pasien DMT2 dapat dilihat sebagai berikut.



Gambar 5.1 Scatter Plot Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

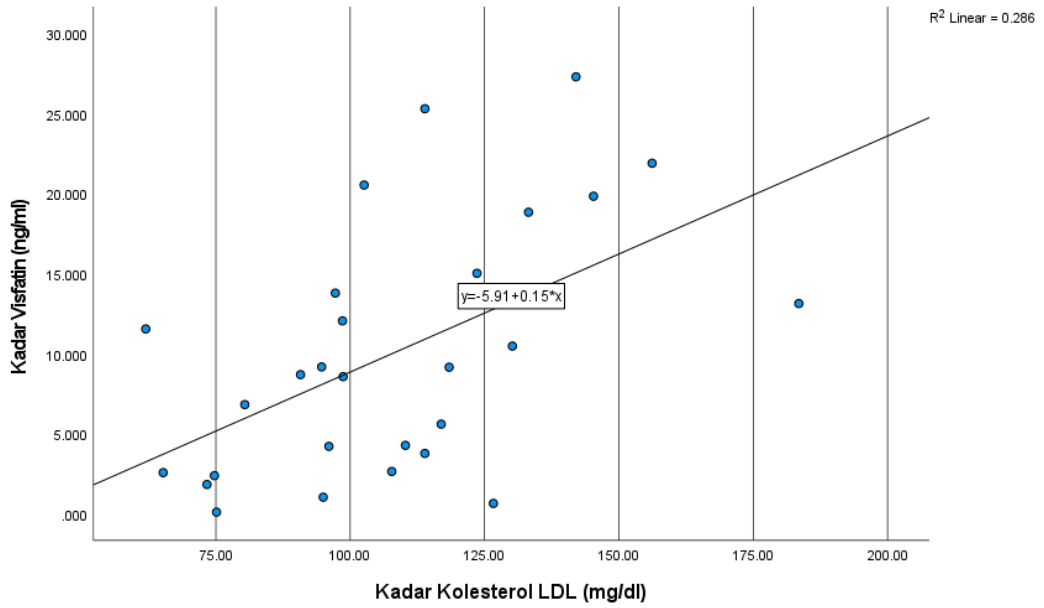
Korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien DMT2 yang terkontrol dan tidak terkontrol dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.6 Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

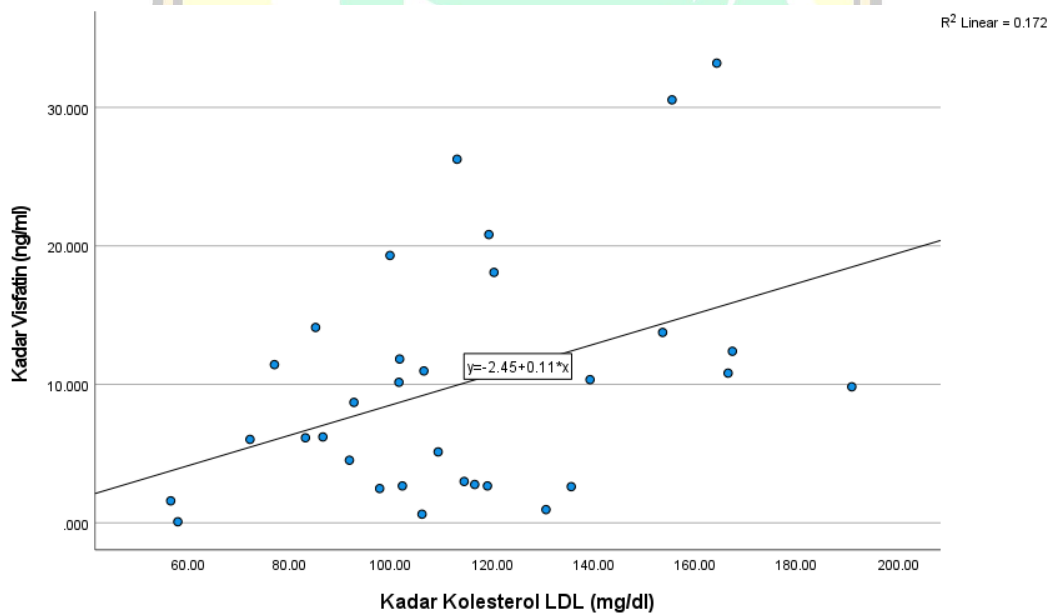
Diabetes Mellitus Tipe 2	Variabel	r	p
Kontrol Glikemik Baik	Kolesterol LDL (mg/dL)	0,534	0,003
	Visfatin (ng/mL)		
Kontrol Glikemik Buruk	Kolesterol LDL (mg/dL)	0,415	0,018
	Visfatin (ng/mL)		

Tabel 5.6 diketahui terdapat korelasi sedang antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk ($p < 0,05$).

Scatter plot korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk dapat dilihat sebagai berikut.



Gambar 5.2 Scatter Plot Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik



Gambar 5.3 Scatter Plot Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Buruk

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Sebagian besar subjek penelitian ini berjenis kelamin laki-laki (53,3%). Hal ini sesuai dengan studi epidemiologi-Global Burden of Disease and Forecasted Trends oleh Khan *et al.* (2020) bahwa prevalensi DMT2 pada laki-laki yang sedikit lebih tinggi (6219 kasus pada laki-laki dibandingkan 5898 kasus per 100,000 pada perempuan). Sedangkan prevalensi diabetes melitus yang didiagnosis dokter pada penduduk semua umur di Provinsi Sumatera Barat menurut Riskesdas 2018 lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 0,79% : 1,5% (KEMENKES RI, 2019). Prevalensi jenis kelamin yang berbeda ini dapat disebabkan oleh jumlah subjek penelitian yang berbeda.

Rerata usia subjek penelitian ini adalah $60 \pm 10,55$ tahun. Hal ini tidak terlalu berbeda dengan penelitian Chen *et al.* (2006) mengenai peningkatan kadar visfatin pada penderita DMT2 yang mendapatkan rerata usia subjek penelitian adalah 65,3 (6,7) tahun. Penelitian lain oleh Bekinalkar *et al.* (2015) tentang prevalensi DMT2 pada 1.412 penduduk dewasa di Ballari, India mendapatkan bahwa prevalensi DMT2 tertinggi adalah pada kelompok usia 61-70 tahun yaitu 33,6% dan terendah pada kelompok usia 21-30 tahun yaitu 0,5%. Prevalensi diabetes meningkat seiring dengan peningkatan usia terutama pada dekade keempat dan kelima, lalu menurun perlahan seiring usia bertambah.

Rerata IMT pasien DMT2 pada penelitian ini adalah 25,06 (2,7) kg/m^2 . Rerata IMT ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Esteghamati *et al.* (2011) tentang serum visfatin yang berkaitan dengan DMT2 dan obesitas yang

dilakukan di rumah sakit Vali-Asr, Tehran, didapatkan rerata IMT pasien DMT2 sebanyak 76 orang adalah 28,7 (4,1) kg/m². Penelitian tersebut mendapatkan koefisien korelasi antara visfatin dengan IMT tidak bermakna, sehingga dianggap peningkatan kadar visfatin pada pasien DMT2 tidak berkaitan dengan obesitas. Hal ini serupa dengan penelitian Tsiotra *et al.* (2007) yang mendapatkan hasil bahwa kadar visfatin di sirkulasi tidak berbeda antara subkelompok kurus dan *overweight* pada pasien DMT2 perempuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Sebagian besar subjek penelitian menderita DMT2 kurang dari 10 tahun (73,3%). Hal ini serupa dengan karakteristik subjek penelitian Uslu *et al.* (2012) yaitu 9 tahun (4-15 tahun). Namun hasil yang berbeda didapat pada penelitian Eknithiset *et al.* (2018) yang meneliti 140 pasien DMT2 di Thailand yang mendapatkan durasi lama menderita diabetes adalah 13,65 (6,0) tahun. Pasien DMT2 dengan lama DM < 10 tahun memiliki risiko sedang kardiovaskular sedangkan lama DM > 20 tahun memiliki risiko sangat tinggi (PERKENI, 2021).

Subjek penelitian yang memiliki riwayat kardiovaskular sebanyak 19 orang (31,7%). Diabetes mellitus sering muncul bersamaan dengan penyakit kardiovaskular dalam praktik klinis (Rodriguez-Araujo and Nakagamic, 2018). Hasil penelitian ini serupa dengan *review* literatur sistematis oleh Einarson *et al.* (2018) mengenai prevalensi penyakit kardiovaskular pada DMT2 di seluruh dunia yaitu angka prevalensi penyakit kardiovaskular untuk laki-laki dan perempuan pada DMT2 adalah 32,2%.

Sebagian kecil subjek penelitian memiliki riwayat merokok (3,8%). Hasil ini berbeda dengan penelitian Indrawati (2017) yang meneliti tentang pengaruh kolesterol total, merokok, tekanan darah, *high density lipoprotein*, umur terhadap

penyakit jantung koroner pada pasien DMT2 di RSUD Budhi Asih periode Juli 2015-Maret 2016 mendapatkan sebanyak 18 orang (13,6%) merokok. Perokok aktif mengalami peningkatan risiko DMT2, dengan risiko tertinggi pada perokok berat. Risiko tetap tinggi selama sekitar 10 tahun setelah berhenti merokok namun risiko menurun lebih cepat untuk perokok ringan (WHO, 2016).

Subjek penelitian yang memiliki riwayat penggunaan statin sebanyak 58,3%. Studi meta-analisis oleh Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration menemukan bahwa pemberian statin dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 39 mg/dL (1 mmol/L) pada individu risiko tinggi sehingga menurunkan risiko mortalitas koroner sebesar 19% (Low Wang *et al.*, 2016). Sebuah ulasan sistematis dan meta analisis uji coba klinis oleh Sahebkar *et al.* (2016) mengenai dampak pemberian statin terhadap plasma resin dan visfatin menunjukkan statin dapat sedikit menurunkan kadar visfatin.

6.2 Kadar Kolesterol LDL pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Rerata kadar kolesterol LDL pada pasien DMT2 di penelitian ini yaitu 111 (30,55) mg/dL. Secara umum kadar kolesterol LDL pada pasien diabetes tidak lebih tinggi daripada pasien tanpa diabetes. Kadar kolesterol LDL pada diabetes umumnya sedikit lebih tinggi dari batas rujukan (130–159 mg/dl) (Nesto, 2008). Kadar kolesterol LDL juga dipengaruhi oleh diet (Remaley *et al.*, 2018). Kadar kolesterol LDL pada hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang lain dapat disebabkan oleh perbedaan diet.

6.3 Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Rerata kadar visfatin pasien DMT2 pada penelitian ini yaitu 10,02 (8,19) ng/mL. Rerata ini tidak terlalu berbeda dibandingkan penelitian Al Khalidy *et al.* (2017) terhadap 80 pasien DMT2 yang mendapatkan rerata kadar visfatin sebesar 18,86 (7,17) ng/dl. Sedangkan penelitian Hajianfar *et al.* (2012) terhadap 32 pasien DMT2 perempuan post menopause mendapatkan rerata 4,3 (1,06) ng/dl. Pada kedua penelitian tersebut kadar visfatin didapatkan lebih meningkat pada pasien DMT2 dibandingkan kontrol sehat.

Peningkatan kadar visfatin pasien DMT2 dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, peningkatan visfatin dikarenakan gangguan sinyal di jaringan target. Kedua, berkaitan dengan efek *insulin mimetic*, peningkatan kadar visfatin dapat merupakan mekanisme kompensasi dalam merespons hiperglikemia untuk memperbaiki defisiensi atau resistensi insulin. Ketiga, visfatin diperantarai biosintesis NAD yang meregulasi *glucose-stimulated insulin secretion* dapat menjelaskan peningkatan visfatin pada pasien DMT2 sebagai mekanisme kompensasi untuk fungsi sel β pankreas. Terakhir, terkait adanya *low-grade* inflamasi kronis pada DMT2 (El-Masallamy *et al.*, 2011; Uslu *et al.*, 2012).

6.4 Perbedaan Kadar Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Rerata kadar visfatin pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk hampir sama yaitu 10,03 (7,83) ng/mL dan 10,00 (8,61) ng/mL. Data kemudian dianalisis uji-t untuk mengetahui perbedaan kadar visfatin pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk dan didapatkan hasil tidak berbeda secara signifikan. Hasil ini serupa dengan penelitian

Gunduz *et al.* (2011) pada 40 pasien DMT2 dan 23 kontrol sehat di Istanbul. Tidak ditemukannya perbedaan signifikan kadar visfatin pada penelitian ini dapat disebabkan oleh efek dari terapi antidiabetes yang diterima subjek penelitian terhadap kadar visfatin.

6.5 Korelasi antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat korelasi positif antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($p < 0,05$). Hubungan antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien DMT2 memiliki kekuatan hubungan sedang ($r = 0,461$). Sedangkan korelasi antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien DMT2 yang terkontrol dan tidak terkontrol juga terdapat korelasi sedang ($p < 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian Al Khalidy *et al.* (2017) yang meneliti tentang kadar visfatin dan hubungannya dengan obesitas serta resistensi insulin pada pasien DMT2 di Iraq dengan $r = 0,536$ ($p = 0,01$).

Penelitian lain yang mendapatkan hasil sama dengan penelitian ini adalah Uslu *et al.* terhadap 85 pasien DMT2 di Turki didapatkan visfatin berkorelasi positif dengan kolesterol LDL ($r = 0,3$; $p < 0,01$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa ada hubungan antara visfatin dengan profil lipid baik secara langsung ataupun tidak. Kemungkinan penyebab hubungan visfatin dan profil lipid adalah mekanisme kompensasi dislipidemia diabetik karena visfatin meningkatkan aktivitas reseptor γ *peroxisome proliferator* (El-Mesallamy *et al.*, 2011; Uslu *et al.*, 2012).

Penelitian Gligor *et al.* (2012) mengenai korelasi visfatin dengan metabolisme lipid pada 25 pasien DMT2, 15 penyandang obese dan 20 kontrol sehat juga mendapatkan hasil adanya korelasi positif antara visfatin dengan

kolesterol LDL pada masing-masing kelompok (kelompok DM $r=0,64$, $p=0,0006$; kelompok obese $r=0,33$, $p=0,22$; kelompok kontrol $r=-0,42$, $p=0,04$). Penelitian ini menyatakan karena kolesterol LDL diketahui merupakan molekul aterogenik maka visfatin dapat digunakan sebagai marker terhadap patologi aterosklerosis.

Berbeda dengan penelitian Chen *et al.* (2006) terhadap 61 pasien DMT2 dan 59 kontrol sehat di China yang tidak mendapatkan adanya korelasi antara visfatin dengan profil lipid. Penelitian tersebut tidak menjelaskan lebih lanjut mengapa tidak ditemukan korelasi antara visfatin dengan profil lipid.

Penelitian El-Mesallamy *et al.* (2011) tentang hubungan adipokin vaspin dan visfatin pada patogenesis DMT2 terhadap 56 pasien DMT2 dan 19 pasien kontrol di Mesir juga tidak mendapatkan adanya korelasi antara visfatin dan kolesterol LDL. Penelitian tersebut juga melakukan analisis multivariat visfatin dengan profil lipid lain seperti trigliserida dan kolesterol total dan didapatkan bahwa visfatin berkorelasi dengan profil lipid tersebut yaitu trigliserida (β (r)= 0,282; $p=0,014$) dan kolesterol total (β (r)= 0,278; $p=0,016$), sehingga visfatin secara tidak langsung juga berkaitan dengan kolesterol LDL.

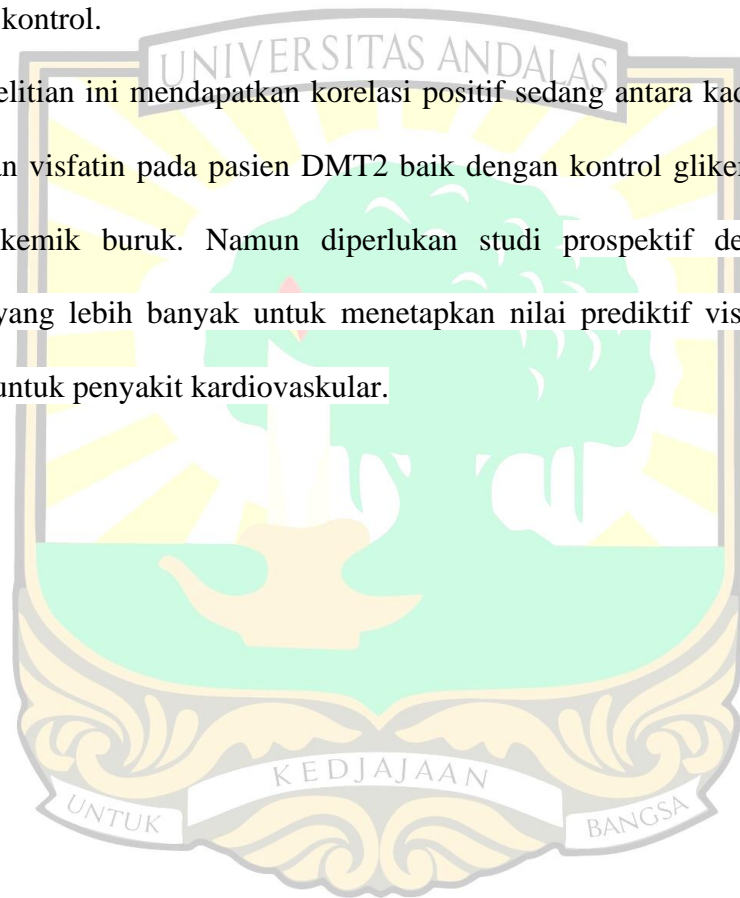
Penelitian Revello *et al.* pada tahun 2007 terhadap tikus telah membuktikan adanya potensi obat eksperimental yang menghambat visfatin yaitu FK866 untuk mengobati kondisi metabolisme seperti DMT2 dan penyakit arteri koroner. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan sebelum dilakukan studi pada manusia (Brema, 2016).

6.6 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu pertama, tidak menganalisis pengaruh pemberian obat antidiabetik oral, pemberian insulin dan statin terhadap

kadar kolesterol LDL dan visfatin. Kedua, penelitian ini mengeksklusi infeksi akut dan kronis hanya berdasarkan wawancara terpimpin dan melihat jumlah leukosit pasien tanpa melakukan pemeriksaan kadar penanda inflamasi seperti CRP, hsCRP atau IL-6. Ketiga, penelitian ini tidak mengikutsertakan kelompok kontrol sehat sehingga tidak memiliki rujukan nilai normal kadar visfatin pada populasi penelitian dan tidak dapat melakukan uji perbedaan kadar visfatin pada pasien DMT2 dan kontrol.

Penelitian ini mendapatkan korelasi positif sedang antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien DMT2 baik dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk. Namun diperlukan studi prospektif dengan subjek penelitian yang lebih banyak untuk menetapkan nilai prediktif visfatin sebagai biomarker untuk penyakit kardiovaskular.



BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Rerata kadar kolesterol LDL pasien diabetes melitus tipe 2 adalah 111 (30,55) mg/dL.
2. Rerata kadar visfatin pasien diabetes melitus tipe 2 adalah 10,02 (8,19) ng/mL.
3. Tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar visfatin pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk.
4. Terdapat korelasi positif sedang antara kadar kolesterol LDL dengan visfatin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

7.2 Saran

1. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan memperhatikan pemberian obat antidiabetik oral, insulin dan statin.
2. Penelitian lebih lanjut sebaiknya menyertakan pemeriksaan penanda inflamasi seperti CRP, hsCRP atau IL-6.
3. Penelitian lebih lanjut mengikutsertakan kelompok kontrol untuk mendapatkan nilai rujukan kadar visfatin pada individu sehat dan dapat melakukan uji perbedaan pada pasien DMT2.
4. Penelitian lebih lanjut dengan metode studi prospektif dan subjek penelitian yang lebih banyak diperlukan untuk menetapkan nilai prediktif visfatin sebagai biomarker untuk penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeghate E, 2008, Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions, *Current Medicinal Chemistry* Vol.15 No.18, p.1851-1862
- Al Khalidy NTT, AL-Samarraie AKY, Rajeb TMA, 2017, Visfatin Level and its Relation with Obesity and Insulin Resistance In Iraqi Type 2 Diabetes Melitus Patients, *Iraqi Journal of Community Medicine*, Vol. 30, p. 24-28
- Bekinalkar SAR, Raghavendra B, Goud TG, Vasantha SC, 2015, A study of prevalence of type 2 diabetes mellitus among urban adults of Ballari, India. *International Journal of Community Medicine and Public Health* Nov;2(4), p.660-665.
- Carbone F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchi`e A, Casula M, Cea M *et al.*, 2017, Regulation and Function of Extracellular Nicotinamide Phosphoribosyltransferase/Visfatin, comprehensive physiology, *American Physiological Society*, p. 603-621
- Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ, 2011, Diabetes/Metabolism Research and Reviews, *Diabetes Metab Res Rev* (27), p.515–527. DOI: 10.1002/dmrr.1201
- Chen CC, Wu MT, Li CI, Liu CS, Lin WY, Lai MM *et al.*, 2007, The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women, *Metabolism Clinical and Experimental* 56, p.1216-1220
- Chen M, Chung F, Chang D, Tsai J, Huang H, Shan S *et al.*, 2006, Elevated plasma level of visfatin/Pre-B Cell colony-Enhancing Factor in patients with type 2 Diabetes Melitus, *J Clin Endocrinol Metab.*; 91, p.295-99.
- Cobas. 2017. LDLC3 LDL-Cholesterol Gen 3 Package Insert Instruction 201706. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.
- Dahlan MS, 2016. Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Seri 2, Edisi 4, Jakarta: Sagung Seto, p: 1-338.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. 2018. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology* 17:83, p.1-19
- Eknithiset R, Samrongthong R, Kumar R, 2018, Factors Associated With Knowledge, Perception, and Practice Toward Self-care among Elderly Patients Suffering from Type 2 Diabetes Mellitus in Rural Thailand, *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018;30(1), p.107-10
- Elabscience. 2020. Human VF(Visfatin) ELISA Kit. Elabscience.
- El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI, 2011, Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(1), p.63–70.
- El-Shafey EM, El-Naggar GF, Al-Bedewy MM, El-Sorogy H, 2012, Is There A Relationship Between Visfatin Level and Type 2 Diabetes Melitus In Obese And Non Obese Patients?, *Journal of Diabetes and Metabolism*, S11:001. doi:10.4172/2155-6156.S11-001

- Esteghamati A, Nakhjavani M, Alamdari A, Zandieh A, Elahi S, Khalilzadeh O *et al.*, 2011, Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity. *Diabetes research and clinical practice*, p.154–158.
- Estienne A, Ducluzeau PH, Bongrani A, Reverchon M, Rame C, Froment P *et al.*, 2019, Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models, *International Journal Molecular Sciences* (20) 4431; p.1-45
- Feingold KR, 2021, Introduction to Lipids and Lipoproteins in: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- Georg P, Ludvik B, 2000, Lipids and Diabetes, *Journal of Clinical and Basic Cardiology*; 3 (3), p.159-162.
- Gligor R, Zdremtan D, Pilat L, Matei I, Ionescu-Tirgovis C, Crisnic I, 2012, Correlations of Visfatin with the Lipidic Metabolism in Diabetic and Obese Patients, *Proc. Rom. Acad.*, p. 37–43
- Gunduz FO, Yildirmak ST, Temizel M, Faki Y, Cakmak M, Durmuscan M *et al.*, 2011, Serum visfatin and fetuin-a levels and glycemic control in patients with obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Journal*, p.523-528
- Hajianfar H, Bahonar A, Entezari MH, Askari G, Yazdani M, 2012, Lipid Profiles and Serum Visfatin Concentrations in Patients with Type II Diabetes in Comparison with Healthy Controls, *International Journal of Preventive Medicine* (3), p.326-31.
- Hirano T, 2018, Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia, *Journal Atherosclerosis Thromb*: 25, p.771-782. Dapat diakses melalui doi.org/10.5551/jat.RV17023
- Indrawati L, 2017, Pengaruh Kolesterol Total, Merokok, Tekanan Darah, High Density Lipoprotein, Umur terhadap Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Budhi Asih Periode Juli 2015-Maret 2016. *Jurnal INOHIM*, Volume 5 Nomor 2, hal.65-73
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES RI), 2020, *InfoDATIN Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus*, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta Selatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES RI), 2019, *Laporan NASIONAL RISKESDAS 2018*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes), Jakarta.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J, 2020, Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends, *Journal of Epidemiology and Global Health* Vol. 10(1); March, p. 107–111.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB, 2016, Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus-Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*;133. p:2459–2502.

- Nesto RW, 2008, LDL Cholesterol Lowering in Type 2 Diabetes: What Is the Optimum Approach? *Clinical Diabetes* Volume 26, Number 1. p.8-13
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), 2019, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019*, PB PERKENI, Jakarta, p.1-132
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), 2021, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*, PB PERKENI, Jakarta, p.1-104
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), 2017, Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2017, PERKI, Jakarta, p.1-80
- Remaley AT, Dayspring TD, Warnick GR, 2018, Lipid, Lipoprotein, Apolipoprotein, and Other Cardiovascular Risk Factors in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6th Ed. Editor N. Rifai, AR Horvath dan CT Wittwer, Missouri: Elsevier, p.539-603
- Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, 2018, Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus, *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, p.4-9
- Romacho T, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C, 2013, Review Article Visfatin/Nampt: An Adipokine with Cardiovascular Impact, *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, p.1-15
- Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickingler AG, Bluher M, Stumvoll M *et al.*, 2008, Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine, *Clinical Science* 115, p.13-23
- Sonoli SS, Shiyprasad S, Prasad CVB, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS, 2011, Visfatin – a review, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 15, p.9-14.
- Tahir NT, AL-Samarraie AK, Ali Rajeb TM, 2017, Visfatin Level and its Relation with Obesity and Insulin Resistance In Iraqi Type 2 Diabetes Mellitus Patients, *Iraqi J. Comm. Med.*, p.24-28
- Timon IM, Collantes CS, Galindo AS, Gomez FJ. 2014. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes* August 15; 5(4), p. 444-470
- Tsiotra PC, Tsigos C, Yfanti C, Anastasiou E, Vikentiou M, Psarra K *et al.*, 2007, Visfatin, TNF- α and IL-6 mRNA Expression is Increased in Mononuclear Cells from Type 2 Diabetic Women, *Horm Metab Res*, p.758-763
- Uslu S, Kebapci N, Kara M, Bal C, 2012, Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus, *Experimental and Therapeutic Medicine* (4), p.113-120.
- World Health Organisation (WHO), 2016, "Global Report on Diabetes," Working Papers id:10553, eSocialSciences.
- Wondmkun YT, 2020, Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*;13, p.3611–3616
- Zheng LY, Xu X, Wan RH, Xia S, Lu J, Huang Q, 2019, Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes, *Diabetology Metabolic Syndrome* 11:60, p.1-7.

LAMPIRAN 1



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/298/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : **dr. Rachmi Fadillah**
Principal Investigator

Nama Institusi : **PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran**
Name of the Institution **Universitas Andalas**

Dengan Judul :
Title

"Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL Dengan Visfatin Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Juli 2022 sampai dengan Juli 2023

This declaration of ethics applies during the period July 2022 until July 2023

Padang, 21 Juni 2022
Chairperson

RSUP Dr. M. DJAMIL
KOMITE ETIK
PENELITIAN & KESEHATAN
Dr. dr. Qair'a Anam, SpKK(K), FINSDV FAADV
NIP. 19681126 200801 2 014

LAMPIRAN 2

UJI KETELITIAN PEMERIKSAAN KOLESTEROL LDL DAN VISFATIN

a. Uji Ketelitian *Between-Day* Pemeriksaan Kolesterol LDL

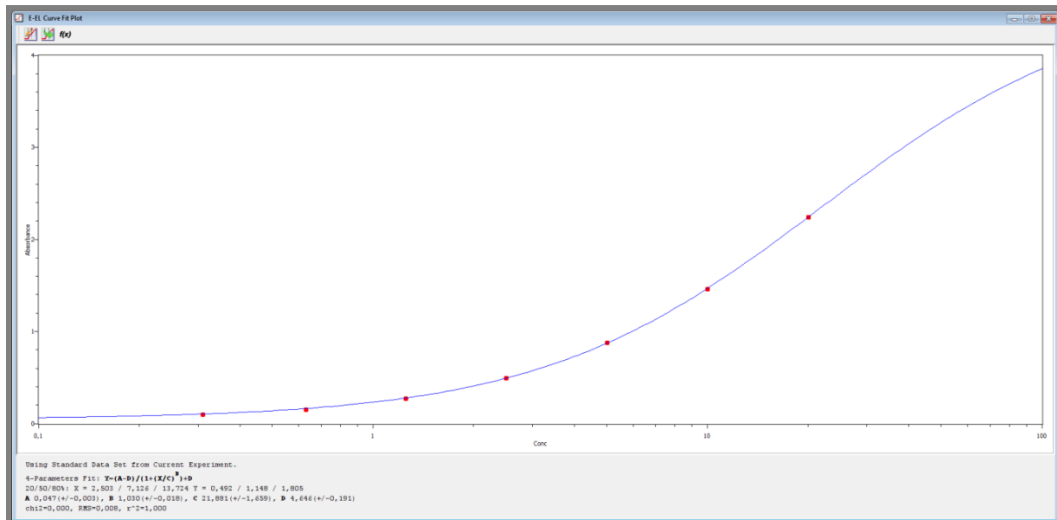
No. Data	C1
1	66,04
2	61,68
3	62,7
4	61,13
5	60,04
6	60,54
7	60,55
8	61,44
9	60,15
10	61,57
Rerata	61,58
SD	1,76
CV (%)	2,8

b. Uji Kalibrasi Pemeriksaan Visfatin

Kalibrasi pemeriksaan visfatin diawali dengan pemeriksaan blanko dan 7 larutan standar, didapatkan hasil seperti ditampilkan pada tabel berikut.

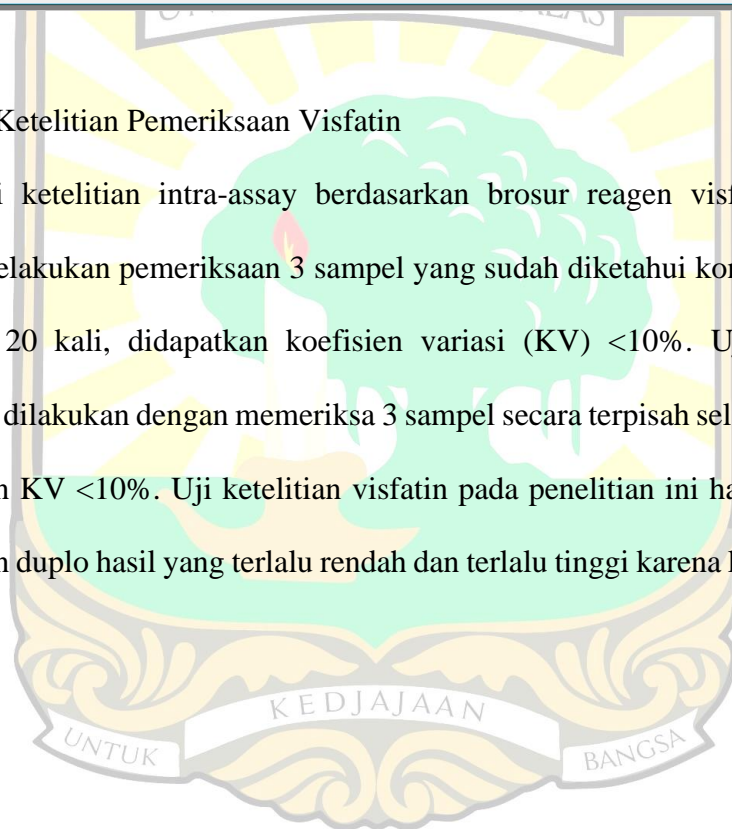
Larutan	Kadar Visfatin (ng/mL)	Densitas Optik
Blanko	0	0,055
Standard 1	0,31	0,100
Standard 2	0,63	0,156
Standard 3	1,25	0,274
Standard 4	2,5	0,497
Standard 5	5	0,878
Standard 6	10	1,460
Standard 7	20	2,242

Hasil pemeriksaan blanko dan 7 larutan standar digunakan untuk membuat kurva kalibrasi. Kadar larutan standar sebagai sumbu X dan densitas optik sebagai sumbu Y. Kurva kalibrasi visfatin ditampilkan gambar berikut ($r=1$).



c. Uji Ketelitian Pemeriksaan Visfatin

Uji ketelitian intra-assay berdasarkan brosur reagen visfatin adalah dengan melakukan pemeriksaan 3 sampel yang sudah diketahui konsentrasinya sebanyak 20 kali, didapatkan koefisien variasi (KV) <10%. Uji ketelitian interassay dilakukan dengan memeriksa 3 sampel secara terpisah selama 20 hari, didapatkan KV <10%. Uji ketelitian visfatin pada penelitian ini hanya dengan melakukan duplo hasil yang terlalu rendah dan terlalu tinggi karena keterbatasan reagen.



LAMPIRAN 3

STATISTIK PENELITIAN

1. Karakteristik subjek

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	32	53.3	53.3	53.3
	Perempuan	28	46.7	46.7	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

Lama DM

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<10 Tahun	44	73.3	73.3	73.3
	10-19 Tahun	14	23.3	23.3	96.7
	>=20 Tahun	2	3.3	3.3	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

Statistik

		Usia	IMT	HbA1c
N	Valid	60	60	60
	Missing	0	0	0
Mean		59.08	25.0550	7.743
Median		59.50	25.3900	7.150
Mode		64 ^a	24.22 ^a	6.9
Std. Deviation		10.547	2.70073	2.0894
Minimum		29	17.78	5,4
Maximum		86	30.39	15

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Kardiovaskular

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	41	68.3	68.3	68.3
	Ya	19	31.7	31.7	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

		Merokok			Cumulative Percent
		Frequency	Percent	Valid Percent	
Valid	Tidak	58	96.7	96.7	96.7
	Ya	2	3.3	3.3	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

		Penggunaan Statin			Cumulative Percent
		Frequency	Percent	Valid Percent	
Valid	Tidak	25	41.7	41.7	41.7
	Ya	35	58.3	58.3	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

2. Karakteristik Subjek Penelitian Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Jenis Kelamin * Grup DM Crosstabulation

		Grup DM		Total	
			Terkontrol	Tidak Terkontrol	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	18	14	32
		% within Grup DM	64.3%	43.8%	53.3%
	Perempuan	Count	10	18	28
		% within Grup DM	35.7%	56.3%	46.7%
Total		Count	28	32	60
		% within Grup DM	100.0%	100.0%	100.0%

Group Statistik

		Valid N	Mean	Standard Deviation	Standard Error of Mean	
Usia	Grup DM	Kontrol glikemik baik	28	58	11	2
		Kontrol glikemik buruk	32	60	10	2

Group Statistik

		Valid N	Mean	Standard Deviation	Standard Error of Mean	
IMT	Grup DM	Kontrol glikemik baik	28	25.21	3.09	.58
		Kontrol glikemik buruk	32	24.92	2.35	.42

Group Statistik

HbA1c	Grup DM		Valid N	Mean	Standard Deviation	Standard Error of Mean
		Kontrol glikemik baik	28	6.225	.5104	.0964
		Kontrol glikemik buruk	32	9.072	2.0439	.3613

Penggunaan Statin * Grup DM Crosstabulation

		Grup DM		Total	
		Kontrol Glikemik Baik	Kontrol Glikemik Buruk		
Penggunaan Statin	Ya	Count	15	20	35
		% of Total	25.0%	33.3%	58.3%
	Tidak	Count	13	12	25
		% of Total	21.7%	20.0%	41.7%
Total	Count	28	32	60	
	% of Total	46.7%	53.3%	100.0%	

Kardiovaskular * Grup DM Crosstabulation

		Grup DM		Total	
		Kontrol Glikemik Baik	Kontrol Glikemik Buruk		
Kardio	Ya	Count	6	13	19
		% within Grup DM	21.4%	40.6%	31.7%
	Tidak	Count	22	19	41
		% within Grup DM	78.6%	59.4%	68.3%
Total	Count	28	32	60	
	% within Grup DM	100.0%	100.0%	100.0%	

3. Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		LDL	Visfatin
N		60	60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	111.0010	10.0173
	Std. Deviation	30.54803	8.18611
Most Extreme Differences	Absolute	.097	.112
	Positive	.097	.112
	Negative	-.052	-.112
Test Statistic		.097	.112
Asymp. Sig. (2-tailed) ^c		.200^d	.057
Monte Carlo Sig. (2-tailed) ^e	Sig.	.167	.052

99% Confidence Interval	Lower Bound	.157	.046
	Upper Bound	.176	.057

- Test distribution is Normal.
- Calculated from data.
- Lilliefors Significance Correction.
- This is a lower bound of the true significance.
- Lilliefors' method based on 10000 Monte Carlo samples with starting seed 2000000.

b. Kadar Kolesterol LDL dan Visfatin

Statistik

		LDL	Visfatin
N	Valid	60	60
	Missing	0	0
Mean		111.0010	10.0173
Median		107.1150	8.9245
Mode		56.57 ^a	2.67
Std. Deviation		30.54803	8.18611
Minimum		56.57	.08
Maximum		190.84	33.20

- Multiple modes exist. The smallest value is shown

Deskriptif

Grup DM		Statistic	Std. Error		
Visfatin	Kontrol Glikemik Baik	Mean	10.0340	1.48028	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.9967	
			Upper Bound	13.0713	
		5% Trimmed Mean	9.6507		
		Median	8.9155		
		Variance	61.354		
		Std. Deviation	7.83290		
		Minimum	.09		
		Maximum	27.29		
		Range	27.19		
		Interquartile Range	11.79		
		Skewness	.682	.441	
		Kurtosis	-.496	.858	
		Kontrol Glikemik Buruk	Kontrol Glikemik Buruk	Mean	10.0028
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			6.8992	
	Upper Bound			13.1064	
5% Trimmed Mean	9.3089				
Median	9.2650				
Variance	74.102				
Std. Deviation	8.60823				
Minimum	.08				
Maximum	33.20				

Range	33.12	
Interquartile Range	10.72	
Skewness	1.202	.414
Kurtosis	1.051	.809

c. Perbedaan Kadar Visfatin pada DMT2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Kontrol Glikemik Buruk

Independent Samples Test											
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				95% Confidence Interval of the Difference			
		F	Sig.	t	df	Significance One-Sided p	Two-Sided p	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Visfatin	Equal variances assumed	.010	.922	.015	58	.494	.988	.03122	2.13654	-4.24552	4.30796
	Equal variances not assumed			.015	57.901	.494	.988	.03122	2.12295	-4.21848	4.28091

Intepretasi Data

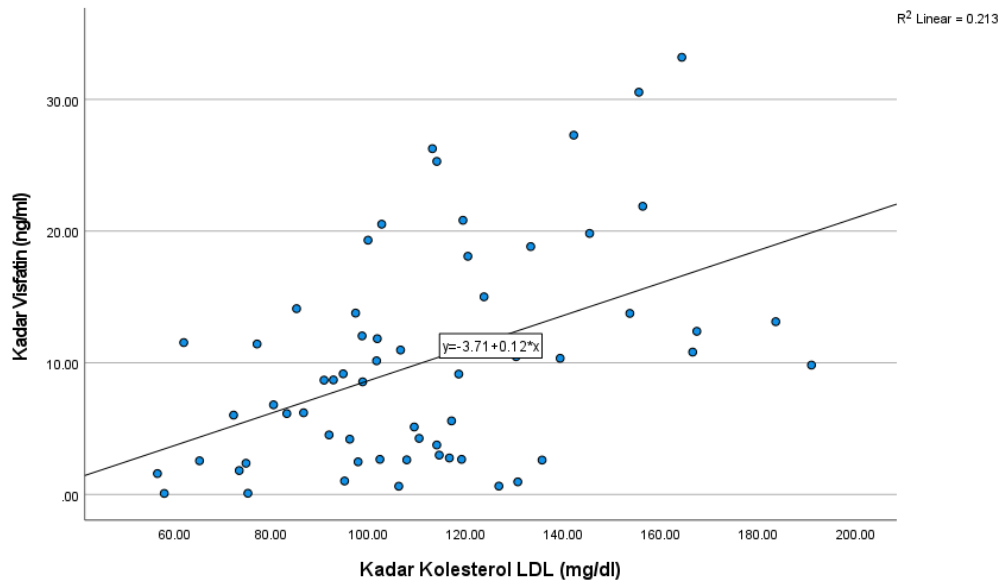
Pada kasus di atas nilai p value sebesar 0,988 di mana $> 0,05$. Karena $> 0,05$ maka perbedaan mean atau rata2 antara nilai Visfatin pada DMT2 dengan kontrol glikemik baik dan kontrol glikemik buruk tidak bermakna secara statistik atau tidak signifikan pada probabilitas 0,05.

d. Uji Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien DMT2

- Pearson Correlations

		LDL	Visfatin
LDL	Pearson Correlation	1	.461**
	Sig. (2-tailed)		<.001
	N	60	60
Visfatin	Pearson Correlation	.461**	1
	Sig. (2-tailed)	<.001	
	N	60	60

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

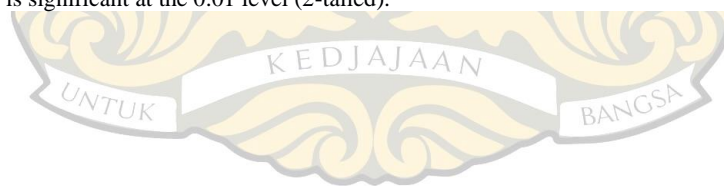


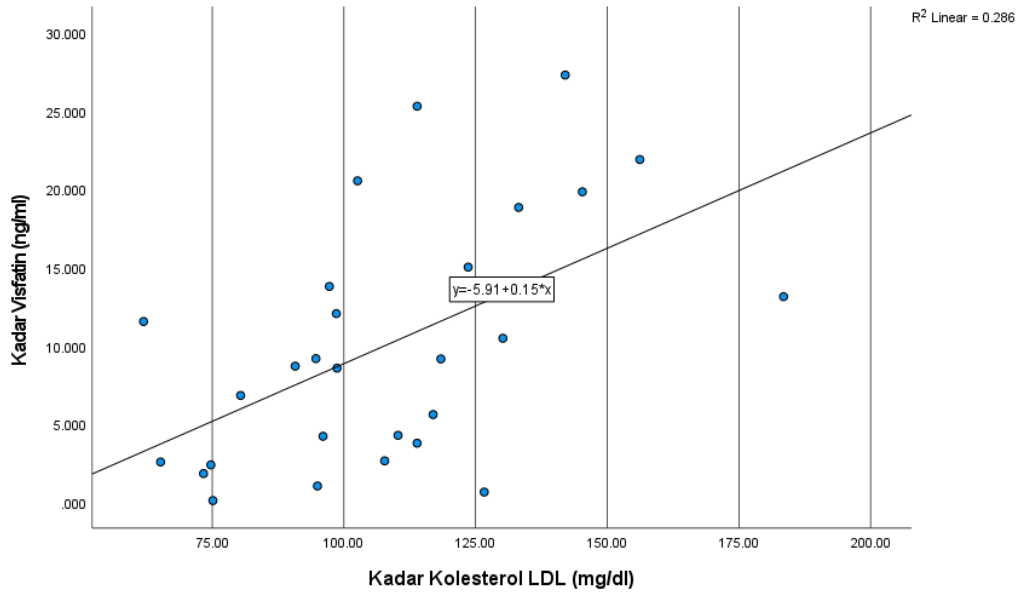
e. Uji Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien DMT2 dengan Kontrol Glikemik Baik

Correlations

		LDL	Visfatin
LDL	Pearson Correlation	1	.534**
	Sig. (2-tailed)		.003
	N	28	28
Visfatin	Pearson Correlation	.534**	1
	Sig. (2-tailed)	.003	
	N	28	28

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).





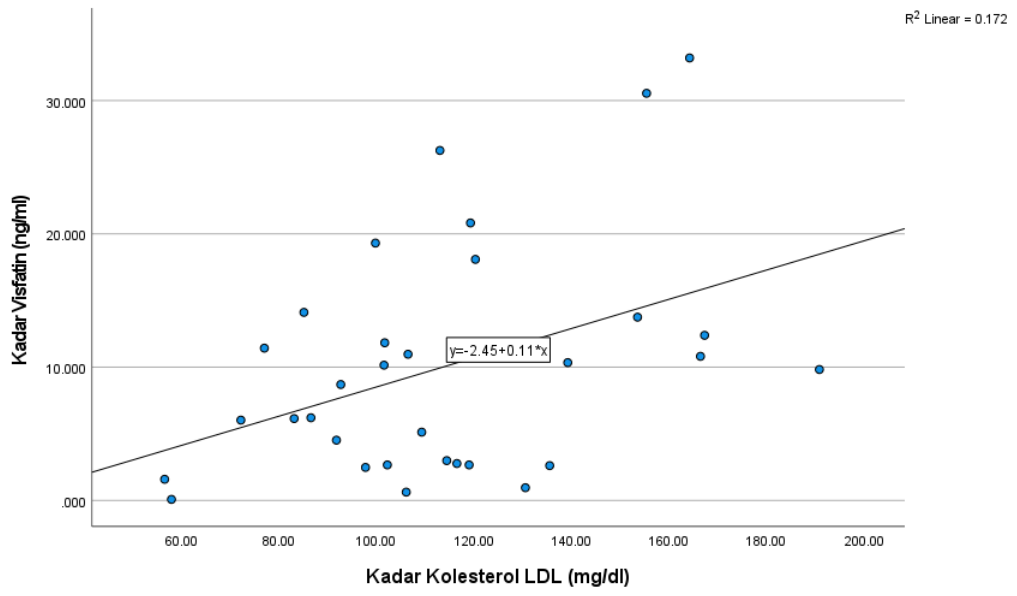
f. **Uji Korelasi Antara Kadar Kolesterol LDL dengan Visfatin pada Pasien DMT2 dengan Kontrol Glikemik Buruk**

Correlations

		LDL	Visfatin
LDL	Pearson Correlation	1	.415*
	Sig. (2-tailed)		.018
	N	32	32
Visfatin	Pearson Correlation	.415*	1
	Sig. (2-tailed)	.018	
	N	32	32

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).





LAMPIRAN 4

ORGANISASI PENELITI

PELINDUNG	: Dr. Afriwardi, dr., S.H, Sp.KO, MA Syofiati, dr., Sp.PK Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K)
PEMBIMBING	: Prof Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K) Desiekawati, dr., Sp.PK
PENELITI UTAMA	: Rachmi Fadillah, dr.



LAMPIRAN 5

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : dr. Rachmi Fadillah

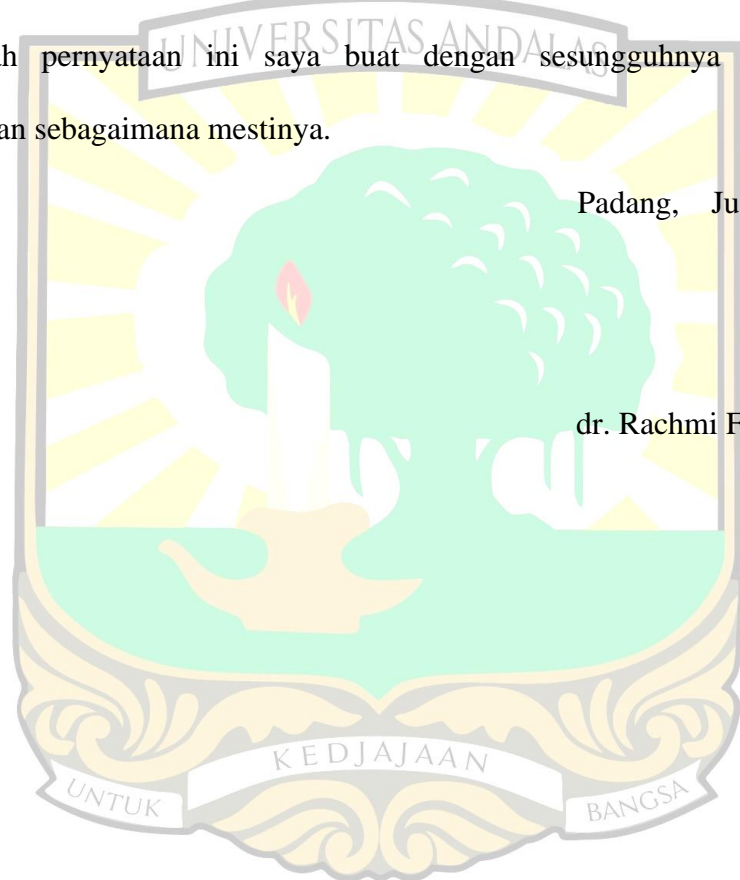
Status : Peserta PPDS Patologi Klinis FK UNAND/RSUP Dr. M Djamil

Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Juli 2022

dr. Rachmi Fadillah



LAMPIRAN 6

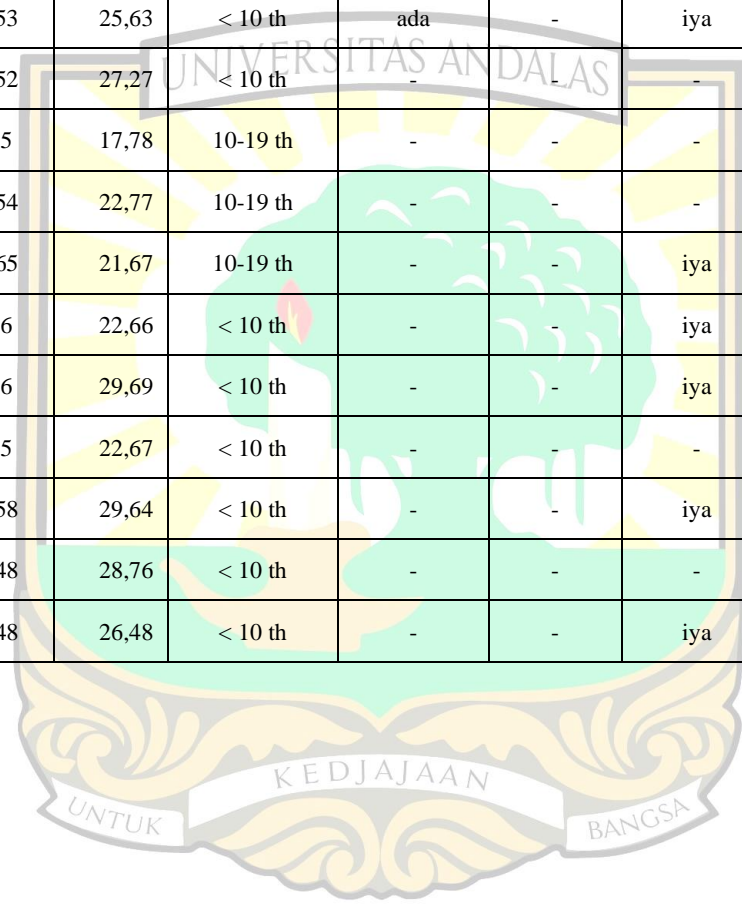
Master Tabel Data

No	Jenis Kelamin	Usia (tahun)	BB (kg)	TB (m)	IMT	Lama DM	Kardio vaskular	Perokok	Pemberian Statin	HbA1c (%)	Kontrol Glikemik	Kolesterol LDL	Visfatin
1	Pria	49	76	1,7	26,30	<10 th	ada	+	-	5,8	baik	183,5	13,126
2	Pria	56	74	1,68	26,22	< 10 th	-	-	iya	6,9	baik	102,61	20,527
3	Wanita	35	56	1,6	21,88	< 10 th	-	-	-	10,3	buruk	113,02	26,262
4	Wanita	68	55	1,5	24,44	< 10 th	-	-	-	10,7	buruk	153,55	13,754
5	Pria	53	64	1,69	22,41	< 10 th	-	+	iya	6,2	baik	98,7	8,557
6	Pria	57	75	1,7	25,95	< 10 th	-	-	-	12,1	buruk	114,42	2,992
7	Pria	64	68	1,6	26,56	< 10 th	-	-	-	6,8	baik	145,29	19,827
8	Pria	64	65	1,65	23,88	< 10 th	-	-	iya	5,8	baik	142,03	27,288
9	Pria	67	65	1,6	25,39	< 10 th	ada	-	iya	7,9	buruk	85,13	14,114
10	Pria	64	64	1,65	23,51	< 10th	ada	-	iya	7,3	buruk	166,45	10,816
11	Pria	56	60	1,6	23,44	10-19 th	ada	-	iya	13,2	buruk	155,4	30,550
12	Pria	65	60	1,55	24,97	20 th	ada	-	iya	9,1	buruk	101,56	10,154
13	Wanita	39	51	1,56	20,96	< 10th	-	-	-	5,4	baik	130,2	10,466
14	Pria	53	94	1,79	29,34	< 10th	ada	-	iya	5,6	baik	113,92	25,295

15	Pria	61	65	1,53	27,77	< 10th	ada	-	iya	5,7	baik	123,61	15,013
16	Wanita	57	49	1,5	21,78	< 10th	-	-	iya	9,2	buruk	130,55	0,960
17	Wanita	50	58	1,58	23,23	< 10th	ada	-	-	7,4	buruk	109,29	5,128
18	Wanita	54	59	1,53	25,20	< 10th	ada	-	iya	8,3	buruk	83,13	6,146
19	Wanita	86	68	1,55	28,30	< 10th	-	-	-	15,0	buruk	106,11	0,628
20	Pria	70	73	1,65	26,81	< 10th	-	-	-	6,2	baik	74,75	2,374
21	Pria	71	59	1,55	24,56	10-19 th	-	-	iya	6,9	baik	110,29	4,264
22	Wanita	71	43	1,45	20,45	10-19 th	-	-	iya	7,1	buruk	167,3	12,393
23	Wanita	71	60	1,65	22,04	< 10 th	-	-	iya	5,9	baik	90,77	8,684
24	Pria	71	75	1,65	27,55	< 10th	-	-	-	5,5	baik	98,58	12,044
25	Wanita	64	68	1,55	28,30	< 10 th	-	-	iya	6,8	baik	118,43	9,147
26	Pria	55	55	1,6	21,48	10-19 th	-	-	-	11,0	buruk	91,8	4,526
27	Pria	54	66	1,6	25,78	< 10 th	ada	-	iya	7,8	buruk	72,2	6,030
28	Wanita	68	65	1,6	25,39	10-19 th	-	-	iya	7,2	buruk	116,5	2,775
29	Pria	76	70	1,7	24,22	10-19 th	-	-	-	6,9	baik	94,7	9,166
30	Pria	62	66	1,65	24,24	< 10 th	-	-	-	5,8	baik	94,99	1,026
31	Pria	56	78	1,7	26,99	< 10 th	-	-	iya	7,2	buruk	92,69	8,702

32	Wanita	67	73	1,58	29,24	< 10 th	ada	-	iya	7,4	buruk	99,8	19,313
33	Pria	51	74	1,7	25,61	< 10 th	ada	-	iya	7,1	buruk	106,48	10,973
34	Wanita	60	64	1,56	26,30	10-19 th	-	-	iya	9,3	buruk	77,02	11,430
35	Wanita	59	63	1,55	26,22	< 10 th	-	-	iya	6,4	baik	156,2	21,888
36	Pria	69	74	1,65	27,18	10-19 th	-	-	iya	8,4	buruk	139,24	10,345
37	Wanita	66	61	1,52	26,40	< 10 th	ada	-	iya	7,3	buruk	57,97	0,083
38	Wanita	58	70	1,57	28,40	< 10 th	-	-	-	6,8	baik	96,05	4,203
39	Pria	69	68	1,65	24,98	10-19 th	-	-	iya	8,0	buruk	56,57	1,592
40	Pria	59	61	1,75	19,92	< 10 th	ada	-	-	6,6	baik	113,91	3,762
41	Wanita	52	55	1,55	22,89	> 20 th	-	-	-	12,1	buruk	101,7	11,833
42	Pria	62	61	1,62	23,24	< 10 th	ada	-	-	7,6	buruk	86,57	6,208
43	Pria	62	68	1,67	24,38	10-19 th	-	-	-	5,9	baik	75,14	0,094
44	Pria	64	70	1,7	24,22	< 10 th	ada	-	iya	6,7	baik	65,21	2,561
45	Wanita	71	66	1,55	27,47	< 10 th	-	-	iya	7,8	buruk	164,22	33,202
46	Pria	66	58	1,67	20,80	< 10 th	ada	-	iya	6,6	baik	80,4	6,811
47	Wanita	48	62	1,55	25,81	< 10 th	-	-	-	9,3	buruk	120,3	18,090
48	Pria	36	79	1,7	27,34	< 10 th	-	-	-	6,1	baik	133,2	18,828

49	Wanita	51	71	1,61	27,39	10-19 th	ada	-	iya	11,4	buruk	190,84	9,828
50	Pria	68	60	1,53	25,63	< 10 th	ada	-	iya	7,5	buruk	119,29	20,824
51	Wanita	48	63	1,52	27,27	< 10 th	-	-	-	5,5	baik	61,97	11,538
52	Wanita	53	40	1,5	17,78	10-19 th	-	-	-	6,4	baik	116,95	5,591
53	Wanita	70	54	1,54	22,77	10-19 th	-	-	-	8,0	buruk	135,53	2,616
54	Pria	62	59	1,65	21,67	10-19 th	-	-	iya	8,2	buruk	97,76	2,482
55	Pria	57	58	1,6	22,66	< 10 th	-	-	iya	5,6	baik	107,75	2,634
56	Wanita	29	76	1,6	29,69	< 10 th	-	-	iya	6,9	baik	126,66	0,639
57	Wanita	51	51	1,5	22,67	< 10 th	-	-	-	11,4	buruk	102,24	2,670
58	Wanita	39	74	1,58	29,64	< 10 th	-	-	iya	6,1	baik	73,36	1,821
59	Wanita	54	63	1,48	28,76	< 10 th	-	-	-	8,7	buruk	119,01	2,670
60	Wanita	57	58	1,48	26,48	< 10 th	-	-	iya	6,5	baik	97,25	13,778



LAMPIRAN 7

Curriculum Vitae

Nama lengkap : dr. Rachmi Fadillah
Tempat tanggal lahir : Palembang, 16 Agustus 1984
Alamat : Jl. Beringin IV C No.10 unit C, Kota Padang
Status : Menikah dengan 2 orang putra
Agama : Islam
Nama Suami : Aulia Rahim, SE, MPPM
Nama Anak : Aslan Abdurrahman Syathir
Ammar Rasyad Abdullah
Nama Orang Tua : Ayah : Achmad Faruk
Ibu : Budi Astuti

Pendidikan :

- SDN 103 Palembang 1990-1996
- SLTPN 1 Palembang 1996-1999
- SMAN 1 Palembang 1999-2002
- Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya 2002-2008

Riwayat Pekerjaan :

- Dokter umum Klinik Kesehatan Unsri 2008-2009
- Dokter umum Puskesmas Kenanga, Kab.Bangka 2010-2014
- Dosen tidak tetap STIKES Permata Nusantara 2011-2014



Tesis dr. Rachmi Fadillah

by Dr. Rachmi Fadillah

Submission date: 30-Aug-2022 06:02PM (UTC+0800)

Submission ID: 1889332357

File name: dr._Rachmi_Fadillah.pdf (1.43M)

Word count: 13749

Character count: 82847

Tesis dr. Rachmi Fadillah

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	adoc.pub Internet Source	3%
2	Submitted to LL DIKTI IX Turnitin Consortium Part II Student Paper	1%
3	repository.unair.ac.id Internet Source	1%
4	documents.mx Internet Source	1%
5	scholar.unand.ac.id Internet Source	1%
6	pdfcoffee.com Internet Source	1%
7	Submitted to Universitas Pelita Harapan Student Paper	1%
8	repositori.usu.ac.id Internet Source	1%
9	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	1%

10

eprints.undip.ac.id

Internet Source

1 %

11

Submitted to Universitas Putera Batam

Student Paper

1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On