

**MEMBANDINGKAN KADAR LIPOPROTEIN(a) PADA  
PASIEAN STROK ISKEMIK DENGAN DAN TANPA  
DIABETES MELITUS**

**TESIS**

**Oleh:**

**AIDA AMELDA**

**BP 04226004**



**PROGRAM PENDIDIKAN PROFESI  
DOKTER SPESIALIS I BAGIAN PATOLOGI KLINIK  
FK UNAND RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

**2011**

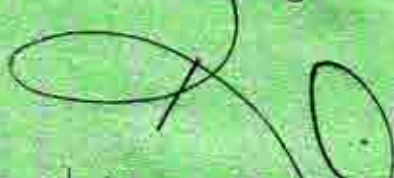
**MEMBANDINGKAN KADAR LIPOPROTEIN(a) PADA  
PASIEN STROK ISKEMIK DENGAN DAN TANPA  
DIABETES MELITUS**

Oleh :  
**AIDA AMELDA**  
**BP 04226004**

**Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh Gelar Spesialis  
Patologi Klinik Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I**

**Padang, 26 Februari 2011**  
**Menyetujui**

**Pembimbing I**



**Prof.dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)**  
**NIP. 194912011979032001**

**Pembimbing II**



**dr. Lillah, SpPK(K)**  
**NIP. 130353211**

**MEMBANDINGKAN KADAR LIPOPROTEIN(a) PADA  
PASIEN STROK ISKEMIK DENGAN DAN TANPA  
DIABETES MELITUS**

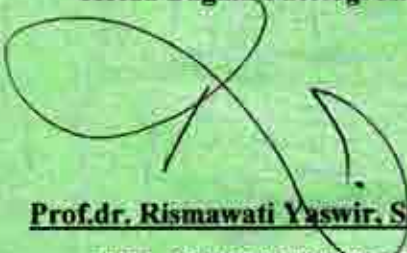
Oleh :  
**AIDA AMELDA**  
**BP 04226004**

**Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh Gelar Spesialis  
Patologi Klinik Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I**

**Telah disetujui oleh tim pembimbing pada  
tanggal seperti tertera di bawah ini**

**Padang, 26 Februari 2011  
Menyetujui**

**Ketua Bagian Patologi Klinik**



**Prof.dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)**

**NIP. 194912011979032001**

**Ketua Program Studi Dokter  
Spesialis I Patologi Klinik**



**Prof.DR.dr. Ellyza Nasrul, SpPK(K)**

**NIP. 194911241979012001**

# MEMBANDINGKAN KADAR LIPOPROTEIN(a) PADA PASIEN STROK ISKEMIK DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS

## ABSTRAK

Lipoprotein(a) merupakan kompleks protein-lipid yang mirip LDL dan plasminogen, sehingga menyebabkannya bersifat aterogenik dan trombogenik. Kadarnya yang tinggi merupakan faktor risiko independen terhadap perkembangan aterosklerosis dan berlanjut sebagai penyebab berbagai macam penyakit vaskular, antara lain stroke. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan kadar lp(a) pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus terhadap pasien stroke iskemik tanpa diabetes melitus.

**Metode:** Penelitian dilakukan dengan metode rancangan potong lintang secara deskriptif analitik pada masing-masing 30 orang penderita stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian dianalisis secara uji parametrik uji t-tidak berpasangan menggunakan SPSS 17.

**Hasil:** dari 30 pasien stroke iskemik dengan DM, umur 32-65 tahun didapatkan rerata kadar glukosa, kolesterol, HDL, LDL, trigliserida serta lp(a) berturut-turut adalah  $178,70 \pm 68,57$  mg/dL;  $211,10 \pm 58,85$  mg/dL;  $44,80 \pm 15,73$  mg/dL;  $137,77 \pm 48,89$  mg/dL;  $145,37 \pm 74,27$  mg/dL,  $100,19 \pm 43,36$  mg/dL sedangkan pada pasien stroke iskemik tanpa DM berturut-turut adalah  $100,23 \pm 15,27$  mg/dL;  $197,97 \pm 49,71$  mg/dL;  $42,12 \pm 14,11$  mg/dL;  $138,48 \pm 45,55$  mg/dL;  $101,17 \pm 46,59$  mg/dL;  $27,74 \pm 26,77$  mg/dL

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan bermakna antara konsentrasi lipoprotein(a) pada penderita stroke iskemik dengan diabetes melitus terhadap penderita stroke iskemik tanpa diabetes melitus ( $p < 0,005$ ).

**Kata kunci:** lipoprotein(a), LDL, plasminogen, aterosklerosis, stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus.

# **COMPARING LEVEL OF LIPOPROTEIN(a) IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS**

## **ABSTRACT**

*Lipoprotein(a) is a complex protein-lipid like LDL and plasminogen, thus causing it to be atherogenic and thrombogenic. High level of Lp(a) is independent risk factor for atherosclerosis and continuing development as a cause of various vascular diseases, including stroke. The aim of this study was to compare the level of Lp(a) in ischemic stroke patient with diabetes mellitus on ischemic stroke patients without diabetes mellitus.*

**Method:** *The study conducted using cross sectional design with descriptive analytic in each of 30 ischemic stroke patients with and without diabetes mellitus in the hospital Dr. M. Djamil Padang. The result were analyzed by parametric test.unpaired t-test using SPSS 17.*

**Result:** *of the 30 ischemic stroke patients with DM, aged 32-65 years found average concentrations of glucose, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and Lp(a) respectively 178,70±68,57 mg/dL; 211,10±58,85 mg/dL; 44,80±15,73 mg/dL; 137,77±48,89 mg/dL; 145,37±74,27 mg/dL, 100,19±43,36 mg/dL while ischemic stroke in patients without DM respectively 100,23±15,27 mg/dL; 197,97±49,71 mg/dL; 42,12±14,11 mg/dL; 138,48±45,55 mg/dL; 101,17±46,59 mg/dL; 27,74±26,77 mg/dL.*

**Conclusion:** *There were significant Lp(a) ischemic stroke patients with diabetes mellitus on ischemic stroke patients without diabetes mellitus ( $p < 0,005$ ).*

**Keyword:** *lipoprotein(a), LDL, plasminogen, atherosclerosis, ischemic stroke with and without diabetes mellitus*

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim,

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNYA, sehingga penelitian dan penyusunan tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini dibuat untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian bidang Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Terima kasih dan rasa hormat setulusnya penulis sampaikan kepada Prof.dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K) sebagai Ketua Bagian Patologi Klinik sekaligus sebagai pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu memberikan bimbingan dan dorongan semangat serta moril baik selama persiapan, pelaksanaan hingga penyusunan tugas akhir ini, serta memberi petunjuk dan ilmu selama menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat dr. Lillah, SpPK(K) selaku pembimbing dalam penelitian ini, penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya atas segala bimbingan, nasehat, serta dorongan moril yang diterima oleh penulis.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat setulusnya penulis sampaikan kepada Prof.DR.dr. Ellyza Nasrul, SpPK(K) sebagai Ketua Program Studi PPDS-I Patologi Klinik, yang telah membimbing penulis dalam mempelajari ilmu patologi klinik.

Kepada staf pengajar di Bagian Patologi Klinik yang telah menjalani masa pensiun yaitu dr. Azwar Nurdin, SpPK(K), dr. Yoesri, SpPK(K), dan Prof.dr. Hanifah Maani, SpPK(K), penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan

yang setinggi-tingginya atas segala keikhlasan dalam memberi petunjuk, ilmu dan bimbingan dalam mempelajari ilmu patologi klinik.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Drs. Almurdi, DMM, Mkes,; Dra. Dian Pertiwi, Msi; dr, Eugenie Alia, SpPK; dr, Tuty Prihandani, SpPK; dr. Rikarni, SpPK; dr. Desywar, SpPK; dr. Efrida, SpPK, Mkes serta dr. Zelly Dia Rovinda, SpPK yang telah memberi ilmu dan masukan kepada penulis selama menjalani pendidikan (PPDS) ini.

Terima kasih penulis sampaikan kepada Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas beserta seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam, dan juga dr. Widyarman beserta staf UTDC-PMI atas bimbingan serta petunjuknya selama penulis menjalani stase pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan PMI.

Kepada DR.dr. Hafni Bachtiar, MPH dan Abduh penulis sampaikan ucapan terima kasih atas bantuannya dalam analisis statistik.

Penulis ucapkan terima kasih kepada Pemerintah RI cq Menteri Kesehatan melalui Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Barat serta Kepala Dinas Kesehatan Kota Solok yang telah membuka kesempatan dan memfasilitasi beasiswa HWS sehingga penulis dapat mengikuti pendidikan spesialisasi ini.

Terima kasih kepada Dekan fakultas kedokteran Universitas Andalas atas kesempatan yang diberikan dalam mengikuti pendidikan PPDS-I Patologi Klinik dan kepada direktur RS Dr. M. Djamil Padang atas kesempatan menggunakan fasilitas rumah sakit sebagai peserta PPDS-I Patologi Klinik.

Seluruh teman sejawat baik yang telah menyelesaikan maupun yang masih menjalani pendidikan PPDS-I Patologi Klinik penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja sama yang telah kita bina selama ini.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh analis dan karyawan Bagian Patologi Klinik atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

Ucapan terima kasih yang tidak terhingga serta rasa hormat yang teramat dalam penulis sampaikan kepada ayahanda dr. Asril Umar dan ibunda Alida atas pengorbanan, bimbingan, dan doa restu, serta memberi semangat penulis agar dapat menyelesaikan pendidikan. Demikian pula adik-adik terkasih di Jakarta terima kasih atas doa, bantuan moril dan semangatnya.

Suami tercinta Drs. Aditiawarman dan ananda tersayang Afif Jusan, penulis ucapkan terima kasih atas kesabaran, pengertian, kesetiaan, kasih sayang, semangat, serta doa yang diberikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan. Demikian juga ibu mertua ibu Nufjanah beserta saudara ipar yang selalu membantu, memberikan semangat, dan doa kepada penulis.

Penulispun mengucapkan terima kasih kepada para keluarga dan terutama pasien rawat jalan maupun rawat inap yang telah bersedia ikut berpartisipasi pada penelitian ini, semoga pengorbanan tersebut mendapat ridho dari Allah SWT dan menjadi sumbangan berharga untuk ilmu pengetahuan.



Penulis menyadari bahwa semua yang telah dicapai dan tertuang dalam tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karenanya penulis dengan hati terbuka menerima segala kritikan dan saran guna penyempurnaan tulisan ini. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi kita semua. Amien.

Padang, Mei 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xi
<b>BAB 1      PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
<b>BAB 2      TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Strok.....	8
2.2 Diabetes Melitus Tipe 2.....	11
2.3 Lipoprotein.....	13
2.4 Lipoprotein(a).....	15
2.4.1 Struktur Lipoprotein(a).....	15
2.4.2 Peranan Lipoprotein(a) dalam Proses Aterogenesis dan Trombogenesis.....	18
<b>BAB 3      KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b> .....	23
3.1 Kerangka Konseptual.....	23
3.2 Hipotesis Penelitian.....	25
<b>BAB 4      METODE PENELITIAN</b> .....	27
4.1 Disain Penelitian.....	27
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
4.3 Populasi dan Sampel.....	27

4.4	Besar Sampel.....	28
4.5	Pengolahan dan Analisis Data.....	28
4.6	Alur Penelitian.....	29
4.7	Variabel Penelitian.....	30
4.7.1	Klasifikasi Variabel.....	30
4.7.2	Definisi Operasional.....	30
4.8	Bahan Penelitian.....	31
4.9	Cara Kerja.....	31
4.9.1	Pemeriksaan Pendahuluan.....	31
4.9.2	Pemeriksaan Glukosa Darah.....	31
4.9.3	Pemeriksaan Trigliserida.....	32
4.9.4	Pemeriksaan Kolesterol.....	33
4.9.5	Pemeriksaan HDL.....	34
4.9.6	Pemeriksaan Lipoprotein(a).....	34
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	36
5.2	Hasil Pemeriksaan Konsentrasi Lipoprotein(a).....	41
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>45</b>
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	45
6.2	Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subyek Penelitian.....	46
6.2.1	Pemeriksaan gula Darah.....	46
6.2.2	Pemeriksaan Profil Lipid.....	47
6.2.3	Pemeriksaan Lipoprotein(a).....	48
<b>BAB 7</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>51</b>
7.1	Kesimpulan.....	51
7.2	Saran.....	51

**LAMPIRAN**

**DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Lipoprotein secara Umum.....	14
Gambar 2.2	Gambaran Skematik Lipoprotein(a).....	18
Gambar 2.3	Mekanisme Peranan Lipoprotein(a)dalam Menginduksi Proses Aterogenesis.....	22
Gambar 2.4	Mekanisme Peranan Lipoprotein(a) dalam Menginduksi Proses Trombogenesis.....	22
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual.....	26
Gambar 4.1	Alur Penelitian.....	29
Gambar 5.1	Rerata Umur Subyek Penelitian pada Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	38
Gambar 5.2	Grafik Batang Sebaran Umur pada Pasien Strok Iskemik dengan Diabetes Melitus.....	38
Gambar 5.3	Grafik Batang Sebaran Umur pada Pasien Strok Iskemik tanpa Diabetes Melitus.....	39
Gambar 5.4	Rerata Konsentrasi Gula Darah Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	40
Gambar 5.5	Rerata Konsentrasi Profil Lipid Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	41
Gambar 5.6	Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	44

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Lipoprotein.....	15
Tabel 5.1	Karakteristik Subyek Penelitian Pasien Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	37
Tabel 5.2	Hasil Pemeriksaan Konsentrasi Lipoprotein(a) pada Subyek Penelitian.....	42
Tabel 5.3	Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Strok Iskemik dengan Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin.....	42
Tabel 5.4	Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Strok Iskemik tanpa Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin.....	42
Tabel 5.5	Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) pada Pasien Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin.....	43
Tabel 5.6	Perbandingan Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus.....	43

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*World Health Organization* (WHO, 1973) menyatakan stroke adalah gangguan fokal maupun global dari fungsi serebral akibat adanya gangguan pembuluh darah otak yang menyebabkan gangguan fungsi dan kematian sel otak dan terjadinya kurang dari 24 jam (Tanaka *et al*, 2002; Bethesda Stroke Centre, 2010). Stroke terjadi akibat adanya gangguan pasokan darah, oksigen, dan nutrisi pembuluh darah di otak. Stroke di Eropa merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit jantung sedangkan di Amerika dan dunia umumnya merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan kanker. Stroke di Indonesia merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit infeksi dan jantung koroner (Antonios *and* Silliman, 2005; Banerjee *and* Das, 2007; Bethesda Stroke Centre, 2010).

Di Amerika Serikat kejadian stroke tiap tahun kurang lebih 700.000-750.000 orang, dengan angka estimasi satu orang pasien stroke setiap menit (Adams, 2007; Nasution, 2007; Eslami *et al*, 2008). Data epidemiologi di Indonesia mengenai stroke belum lengkap dan akurat, tetapi dengan meningkatnya umur harapan hidup bangsa Indonesia disamping beberapa penyakit yang merupakan faktor risiko stroke, dijumpai tendensi pasien stroke akan meningkat dimasa akan datang (Fachir dan Setiawan, 2005; Nasution, 2007). Hasil Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) di Indonesia melaporkan peningkatan kejadian stroke di rumah sakit antara tahun 1984 sampai tahun 1986. Dilaporkan peningkatan stroke adalah 0,72 per 100 penderita pada tahun 1984 dan naik

menjadi 0,89 per 100 penderita pada tahun 1985 serta 0,96 per 100 penderita pada tahun 1986. Tahun 2001 Misbach dkk melakukan studi populasi di daerah Bogor dan mendapatkan estimasi insiden strok 234/100.000 orang dengan angka insiden yang lebih tinggi di daerah metropolitan dibandingkan daerah rural. Nasution dkk dari hasil studi pada 12 rumah sakit di Medan sekitar tahun 2001 mendapatkan dari 1263 penderita strok didapati 821 dengan strok iskemik dan 442 strok hemoragik, dimana meninggal 201 orang, dengan kasus strok iskemik 98 orang serta strok hemoragik 103 orang (Nasution, 2007).

Secara umum strok diklasifikasikan sebagai strok iskemik dan strok hemoragik. Faktor risiko untuk terjadinya strok dikenal ada yang dapat dimodifikasi seperti usia dan lain-lain serta ada yang tidak dapat dimodifikasi seperti diabetes mellitus dan lain-lain (Zafar *et al*, 2007; Bethesda Strok Centre, 2010; Christogiannis *et al*, 2010).

Diabetes melitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (ADA) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin atau keduanya (Maitra *and* Abbas, 2005; ADA, 2007; Soegondo, 2007). Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit endokrin yang paling sering menyerang jutaan penduduk di dunia (Tjandrawinata, 2001).

Angka kejadian DM pada penduduk usia diatas 15 tahun di Indonesia sekitar 0,8-6,1% dan cenderung meningkat seiring dengan tingkat pertumbuhan ekonomi (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2006). Angka kejadian DM tipe 2 dalam sepuluh tahun terakhir menunjukkan adanya peningkatan karena perubahan gaya hidup dan urbanisasi (James, 2004; Perkumpulan Endokrinologi

Indonesia, 2006). Diperkirakan pada tahun 2025 terdapat lebih dari 300 juta pasien DM tipe 2 di seluruh dunia (Jenkins *and* Campbell, 2004; Adiels, 2005).

Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan memicu terjadinya keadaan sistem vaskularisasi yang patologis sebagai dasar terjadinya stroke iskemik. Penderita diabetes melitus mengalami kenaikan risiko untuk mengalami stroke iskemik 1,5 sampai tiga kali dibandingkan populasi umumnya (Antonios *and* Silliman, 2005; Sander *et al*, 2008).

Menurut data *American Stroke Association* 80%-83% kasus stroke yang terjadi adalah stroke iskemik (Adams, 2007). Grau dkk menemukan pada 5017 pasien stroke iskemik didapati prevalensi diabetes adalah 35,5% dan secara signifikan tertinggi diantara penyebab lainnya. Zafar dkk menyatakan bahwa pasien DM tipe 2 mengalami peningkatan risiko stroke dua sampai lima kali lebih tinggi dibandingkan pasien nondiabetes (Zafar *et al*, 2007). Beberapa hasil penelitian *case control* dan beberapa penelitian epidemiologi secara prospektif menunjukkan DM meningkatkan faktor risiko stroke iskemik menjadi 1,8 sampai 6 kali (Antonios *and* Silliman, 2005). Himmelmann dkk mendapatkan bahwa frekuensi diabetes pada pasien stroke lebih besar tiga kali dibandingkan dengan kontrol (Beckman *et al*, 2002).

Diabetes melitus tipe 2 mempunyai hubungan erat dengan sindrom metabolik. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa  $\pm 90\%$  pasien DM tipe 2 mengalami sindrom metabolik dan didapati adanya keadaan dislipidemia (Bellomo *et al*, 2007).

Dislipidemia merupakan suatu keadaan dengan gambaran konsentrasi kolesterol total, trigliserida, *low-density lipoprotein* (LDL) meningkat, serta



kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) yang rendah. Dislipidemia merupakan faktor risiko utama terhadap perkembangan beberapa penyakit vaskular diantaranya serebrovaskular. Dislipidemia sering menyertai penderita diabetes melitus. Kurang lebih 30% pasien DM didapati memberikan gambaran dislipidemia. (Beckman *et al*, 2002; Misra *et al*, 2003; Tanaka *et al*, 2002; ADA, 2004).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa resistensi insulin dan DM tipe 2 di hubungkan dengan profil lipoprotein yang bersifat aterogenik. Proses aterosklerosis yang terjadi pada DM tipe 2 menunjukkan gambaran peningkatan profil lipid dan lipoprotein (Bener *et al*, 2007; Sam *et al*, 2008).

Salah satu bentuk lipoprotein adalah lipoprotein(a). Lipoprotein(a) adalah suatu lipoprotein mirip molekul LDL dimana apo-B100nya berikatan secara kovalen melalui ikatan bisulfida dengan apo(a) (Salehi, 2001; Cain *et al*, 2005; Rifai and Warnick, 2006). Struktur lipoprotein(a) yang mirip LDL dan plasminogen menyebabkan lipoprotein(a) mampu bersifat sebagai zat yang aterogenik serta trombogenik (Scanu and Fless, 1990; Salehi, 2001; Hancock *et al*, 2003).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa lipoprotein(a) merupakan faktor risiko independen terhadap perkembangan aterosklerosis dan berlanjut sebagai penyebab berbagai macam penyakit vaskular (Scanu and Edelstein, 1997; AlBahrani *et al*, 2007; Jones *et al*, 2007; Habib *et al*, 2009). Banyak penelitian melaporkan bahwa konsentrasi lipoprotein(a) pasien DM tipe 2 meningkat. Lebih jauh lagi dilaporkan bahwa konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien DM tipe 2

oksidasi dan penangkapan oleh *scavenger intracellular*, hal ini menyebabkan akumulasi kolesterol di intraselular meningkat begitupun pembentukan sel busa. Proses tersebut menyebabkan pembentukan aterosklerosis sebagai dasar timbulnya beberapa penyakit vaskular (Lundstam *et al*, 1999; Milionis *et al*, 2000; Rahman *et al*, 2007).

Hasil dari penelitian potong lintang dan restropektif pada populasi kulit putih hampir semuanya menunjukkan peningkatan risiko aterosklerotik koroner, perifer, dan serebrovaskular berhubungan dengan konsentrasi lipoprotein(a) lebih besar dari 80 persentil (250-300 mg/L) (Milionis *et al*, 2000). Penelitian *case control* yang dilakukan Jurgen dkk (1987) mendapatkan konsentrasi lipoprotein(a) secara signifikan tertinggi ( $p < 0,001$ ) pada pasien stroke iskemik dibandingkan dengan kontrol sehat (median 95 *vs* 50 mg/L). Beberapa penelitian *case control* dan potong lintang mendapatkan median konsentrasi lipoprotein(a) yang sangat tinggi pada penderita stroke dibandingkan kontrol (Milionis *et al*, 2000; Ohira *et al*, 2006).

Berdasarkan gambaran epidemiologi serta uraian diatas yang menyatakan bahwa gambaran profil lipid dan lipoprotein terutama lipoprotein(a) yang bersifat

aterogenik dan trombogenik menggambarkan proses aterosklerosis pada penderita diabetes dan merupakan dasar terjadinya stroke iskemik, serta belum adanya data penelitian tentang konsentrasi lipoprotein(a) pada penderita stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik di RS. Dr. M. Djamil Padang?
2. Bagaimana konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang?
3. Bagaimana konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang?
4. Apakah terdapat perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membandingkan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus.

### **1.3.2 Tujuan Khusus:**

1. Mengetahui konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik di RS. Dr. M. Djamil Padang.

2. Mengetahui konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Djamil Padang.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai data dasar konsentrasi lipoprotein(a) pasien DM tipe 2 di RS. Dr. M. Djamil Padang dan dapat digunakan sebagai data awal penelitian selanjutnya.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai upaya preventif bagi pasien diabetes untuk memperlambat proses aterosklerotik dan akibatnya (stroke, penyakit kardiovaskular).

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Strok

Strok atau disebut juga dengan *cerebrovascular accident (CVA)* adalah kematian mendadak dari sebagian otak yang diakibatkan karena kerusakan otak oleh karena tidak lancarnya peredaran darah ke otak, literatur lain ada juga yang menyatakan sebagai kejadian defisit neurologi yang terjadi secara tiba-tiba karena ada gangguan serebrovaskular. Kematian otak yang terjadi disebabkan kegagalan pembuluh darah arteri dalam memperdarahi area tersebut baik berupa hambatan atau ruptur (Sacco, 2000; Tanaka *et al*, 2002; Smith *et al*, 2005).

Strok merupakan masalah kesehatan masyarakat dibanyak negara dimana penyakit ini memberikan dampak besar pada permasalahan sosial dan ekonomi (Sacco, 2000; Tanaka *et al*, 2002; Smith *et al*, 2005). Strok merupakan penyebab kecacatan yang utama. Strok memberikan beban fisik, psikologis maupun ekonomi bagi penyandang serta keluarga (Antonios *and* Silliman, 2005; Bethesda Stroke Centre, 2010; Christogiannis *et al*, 2010).

*World Health Organization (WHO, 1973)* menyatakan strok adalah gangguan fokal maupun global dari fungsi serebral akibat adanya gangguan pembuluh darah otak yang menyebabkan gangguan fungsi dan kematian sel otak yang terjadinya kurang dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular (Tanaka *et al*, 2002; Nasution, 2007; Bethesda Stroke Centre, 2010).

Faktor risiko untuk terjadinya strok dikenal ada yang dapat dimodifikasi dan ada yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

diantaranya usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga dengan strok. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah perilaku/gaya hidup dan gangguan fisiologis antara lain hipertensi, diabetes, dislipidemia, obesitas dan lain-lain (Nasution, 2007; Zafar *et al*, 2007; Bethesda Stroke Centre, 2010).

Strok secara garis besar berdasarkan penyebab yang mendasarinya diklasifikasikan atas dua kategori yaitu strok iskemik dan strok hemoragik. Strok hemoragik terjadi karena adanya pembuluh darah yang bocor dan ruptur sehingga darah keluar dan menekan jaringan otak, *spinal cord* atau kombinasi keduanya. Perdarahan yang keluar ke jaringan parenkim otak akan menekan struktur otak di sekitarnya serta menyebabkan iskemi pada jaringan sekitarnya. Penekanan yang terjadi akhirnya akan menyebabkan tekanan intrakranial meningkat dan pada gilirannya akan menyebabkan herniasi jaringan otak dan menekan batang otak (Adams, 2007).

Strok iskemik terjadi saat adanya sumbatan pada pembuluh darah servikokranial yang disebabkan adanya aterotrombosis, emboli atau ketidakstabilan hemodinamik dan biasanya dikarenakan proses aterosklerosis. Aterosklerosis yang terjadi menyebabkan terjadinya penurunan suplai darah ke jaringan otak distal dari lokasi penyumbatan dan berakibat terjadinya iskemia. Menurut data *American Stroke Association* 80%-83% kasus strok yang terjadi adalah strok iskemik (Adams, 2007; Maas *and* Safdieh, 2009).

Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan memicu terjadinya strok iskemik (Antonios *and* Silliman, 2005). Mekanisme terjadinya strok iskemik secara umum terbagi atas lima proses yaitu; trombosis, embolisme, hipoperfusi sistemis, obliterasi arteri, dan kongesti

vena. Literatur lain menggolongkan penyebab strok iskemik kedalam tiga golongan yaitu strok trombotik, strok embolik, dan *global ischemia (hypotensive) strok* (Maas and Safdieh, 2009).

Strok trombotik diakibatkan adanya plak/trombus yang terbentuk di dalam pembuluh darah otak dan menghambat proses suplai darah distal dari daerah sumbatan. Strok embolik terjadi saat plak dari pembuluh darah dari tempat lain lepas baik secara mekanik maupun nonmekanik kemudian menyangkut di dalam pembuluh darah otak dan menyebabkan area jaringan sekitarnya terblokade dan mengalami kekurangan oksigen yang bisa menyebabkan kematian (Maas and Safdieh, 2009).

Trombosis adalah suatu proses yang diawali adanya proses patologis di endotelium yang menyebabkan terjadinya aktivitas inflamasi. Aktivitas inflamasi dibantu dengan adanya ekspresi berlebihan dari *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan *tissue plasminogen activator* (t-PA) menyebabkan terbentuknya plak aterosklerotik yang merupakan suatu profrombotik (Deb and Caplice, 2004; Maas and Safdieh, 2009).

Dasar terjadinya strok iskemik karena embolisme adalah setiap keadaan yang menyebabkan adanya massa (baik berupa trombus ataupun komponen vegetasi akibat proses infeksi) yang dapat dibawa melalui sistem sirkulasi serebral ke otak baik secara mekanis maupun nonmekanis (Maas and Safdieh, 2009).

Adanya stenosis arteri karotis interna ataupun keadaan yang menyebabkan menurunnya tekanan arteri menyebabkan terjadinya hipoperfusi sistemik. Obliterasi arteri dapat terjadi karena adanya vaskulopati noninflamasi, vaskulitis infeksiosa dan inflamasi, ataupun adanya penekanan oleh massa ekstra vaskular

dan kesemuanya ini secara umum menyebabkan obstruksi aliran darah ke daerah distal (Maas *and* Safdieh, 2009).

## 2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit metabolik berupa kegagalan metabolisme karbohidrat terutama glukosa yang menyebabkan hiperglikemia (Sacks *et al*, 2002; Khan *and* Weinstock, 2007). Pasien DM tipe 2 mengalami defek pada proses sekresi insulin dan resistensi insulin dalam merespon peningkatan glukosa. *American Diabetes Association* menyatakan bahwa pasien DM tipe 2 mengalami keadaan resistensi insulin dan juga defisiensi insulin (Mahler *and* Adler, 1999; Maitra *and* Abbas, 2005; ADA, 2007; Habib *et al*, 2009).

Patogenesis DM tipe 2 secara umum dapat dibagi dalam 3 tahap, yaitu:

(1) Konsentrasi glukosa plasma masih dalam batas normal walaupun sudah terjadi resistensi insulin (RI). Konsentrasi glukosa plasma dalam batas normal disebabkan adanya peningkatan produksi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas; (2) Keadaan RI makin memburuk walaupun peningkatan insulin masih terjadi dan intoleransi glukosa yang terjadi termanifestasi sebagai keadaan hiperglikemi *postprandial*; (3) Terjadi penurunan sekresi insulin, karena kegagalan sel  $\beta$  pankreas mensekresi insulin akibat kelelahan dalam mempertahankan konsentrasi glukosa darah dalam batas normal (Maitra *and* Abbas, 2005; Habib *et al*, 2009).

Penderita diabetes dengan resistensi insulin menyebabkan terjadinya lipolisis jaringan lemak yang berlebihan dengan akibat terbentuknya asam lemak bebas yang berlebihan (Goldberg, 2001; Jelinger, 2007). Asam lemak bebas yang ada dalam sirkulasi akan mengalami proses esterifikasi ataupun hidrolisis di



berbagai jaringan. Dalam jaringan hati, asam lemak yang telah mengalami proses esterifikasi akan disekresikan dalam bentuk *very-low density lipoprotein* (VLDL) dan selanjutnya akan dipecah menjadi LDL. *Very-low density lipoprotein* dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) akan memberikan trigliserida kepada HDL sehingga kandungan trigliserida-HDL meningkat. *High density lipoprotein* yang kaya trigliserida selanjutnya mengalami lipolisis oleh enzim hepatik lipase menjadi bentuk molekul yang lebih kecil dan lebih mudah dikeluarkan oleh ginjal, akibatnya akan terjadi penurunan HDL (Mayes and Bender, 2003; Immanuel, 2007).

Asam lemak bebas yang ada menyebabkan juga terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif yang terjadi mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel serta memicu proses inflamasi dengan mengeluarkan mediator proinflamasi seperti *intracellular adhesion molecule* (ICAM), *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), *monocyte chemotactic protein* (MCP) di pembuluh darah dan akhir dari proses tersebut adalah terjadinya aterosklerosis (Goldberg, 2001; Jelinger, 2007).

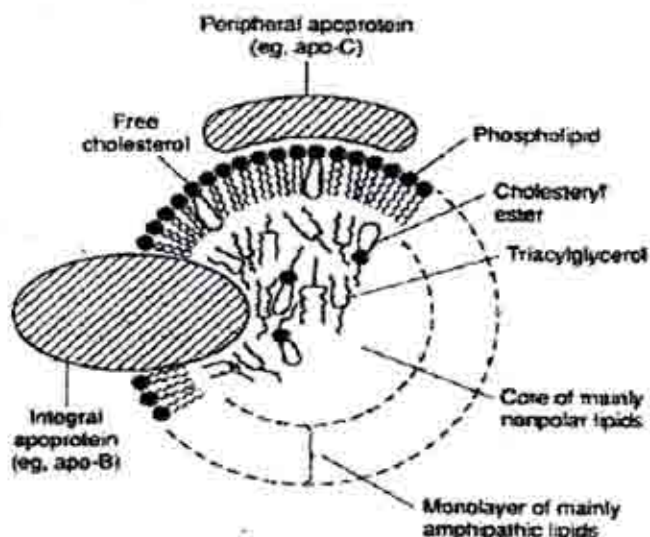
Hiperglikemi yang terjadi pada penderita diabetes melitus menyebabkan terbentuknya suatu makromolekul yang dikenal dengan *advance glycation endproduct* (AGE). Terjadinya kompleks AGE dengan reseptornya (*receptor-AGE/RAGE*) di permukaan endotel memperbesar produksi beberapa sitokin proinflamasi di sel endothelial pembuluh darah tersebut dan proses inflamasi yang terjadi memicu terbentuknya aterosklerosis (Baynes and Thorpe, 1999; Libby *et al*, 2002).

Diabetes melitus tipe 2 mempunyai hubungan erat dengan sindrom metabolik. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa ±90% penderita DM tipe 2

mengalami sindrom metabolik dan didapatkan adanya keadaan dislipidemia (Bellomo *et al*, 2007). Dislipidemia pada DM merupakan faktor risiko penyakit vaskular dan pada pasien DM tipe 2 keadaan dislipidemia dihubungkan dengan adanya resistensi insulin (Sacks *et al*, 2002; Kariadi, 2005). Dislipidemia yang berhubungan dengan DM tipe 2 dikarakteristikan dengan adanya perubahan konsentrasi maupun besar molekul lipoprotein dalam sistem sirkulasi (La Rosa, 1990; Freedman, 1999; Bener *et al*, 2007; Sam *et al*, 2008).

### 2.3 Lipoprotein

Lipoprotein secara umum adalah bentuk kompleks makromolekul lipid dan pengikatnya berupa protein agar dapat ditransportasikan ke berbagai jaringan dari tempat sintesisnya di hati. Lipoprotein merupakan partikel berbentuk sferis terdiri dari; (1) *Core* yang merupakan lipid nonpolar trigliserida dan kolesterol ester. (2) *Outer shell* atau *surface* berisi lipid yang lebih polar terdiri dari fosfolipid dan kolesterol bebas, serta mengandung satu atau lebih glikoprotein yang disebut apolipoprotein. Setiap lipoprotein memiliki beberapa variasi apolipoprotein, kecuali LDL yang hanya memiliki apoB-100 (Rader and Hobbs, 2005; Rifai and Warnick, 2006). Gambar 2.1 terlihat secara skematis struktur partikel lipoprotein secara umum ([www. Toosogie-lipid.com](http://www.Toosogie-lipid.com), 2009).



**Gambar 2.1 Struktur Lipoprotein secara Umum ([www. Toosogie-lipid.com](http://www.Toosogie-lipid.com), 2009)**

Klasifikasi lipoprotein didasarkan pada densitas, ukuran, dan kandungan lipid protein serta pergerakan elektroporesisnya. Secara garis besar dikenal ada empat klas lipoprotein yaitu; kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL. Kepustakaan lain memasukkan *intermediate-density lipoprotein (IDL)*, lipoprotein(a)/Lp(a) sebagai salah satu bagian klasifikasi jenis lipoprotein. Tabel 2.1 menggambarkan klasifikasi lipoprotein (Rader and Hobbs, 2005; August *et al*, 2007; Hilbert).

**Tabel 2.1 Klasifikasi Lipoprotein.**

Lipoprotein	Density, g/ml*	Size nm <sup>2</sup>	Electrophoretic Mobility <sup>a</sup>	Apolipoproteins	
				Major	Other
Chylomicrons	0.930	75–1200	Origin	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
Chylomicron remnants	0.930–1.006	30–80	Slow pre- $\beta$	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
VLDL	0.930–1.006	30–80	Pre- $\beta$	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III
IDL	1.006–1.019	25–35	Slow pre- $\beta$	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III
LDL	1.019–1.063	18–25	$\beta$	ApoB-100	
HDL	1.063–1.210	5–12	Alpha	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III
Lp(a)	1.050–1.120	25	Pre- $\beta$	ApoB-100	Apo(a)

(Rader and Hobbs, 2005)

## 2.4 Lipoprotein (a)

### 2.4.1 Struktur Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) pertama kali diketahui oleh Berg tahun 1963 sebagai makro molekul berupa kompleks protein-lipid dan berstruktur mirip LDL baik molekul maupun komposisi lipid yang dimilikinya, serta disintesis di hati. Struktur lipoprotein(a) merupakan lipoprotein yang kaya kolesterol. Glikoprotein apo B-100 lipoprotein(a) berikatan secara kovalen melalui ikatan bisulfida dengan glikoprotein lain yang disebut apolipoprotein(a)/apo(a) (Shintani *et al*, 1993; Khare *et al*, 2000; Salehi, 2001; Hancock *et al*, 2003; de Almada Holanda *et al*, 2004; Cain *et al*, 2005; Rifai and Warnick, 2006; JAMA, 2009).

Ukuran dan densitas lipoprotein(a) dalam sirkulasi bervariasi. Besar molekul lipoprotein(a) bergantung pada ukuran apo(a) yang merupakan suatu glikoprotein kaya sistein dan dimanifestasikan dalam bentuk *kringles* (Scanu and Edelstein, 1997; Niemier *et al*, 1999). Kurang lebih 85-89% *kringles* pada apo(a) mirip *kringles* plasminogen. Kepustakaan lain menyatakan  $\pm 95\%$  sekuens primer

apo(a) yaitu domain serin protease mirip plasminogen dengan fungsi yang berlawanan, satu kopi dari regio *kringle-5* (K-V) dan 37 kopi dari *kringle-4* (K-IV) (Loscalzo *et al*, 1990; Jialal, 1998; Carmena *et al*, 2004; Deb and Caplice, 2004; Kullo and Ballantyne, 2005; Sha *et al*, 2005; Christogiannis *et al*, 2010).

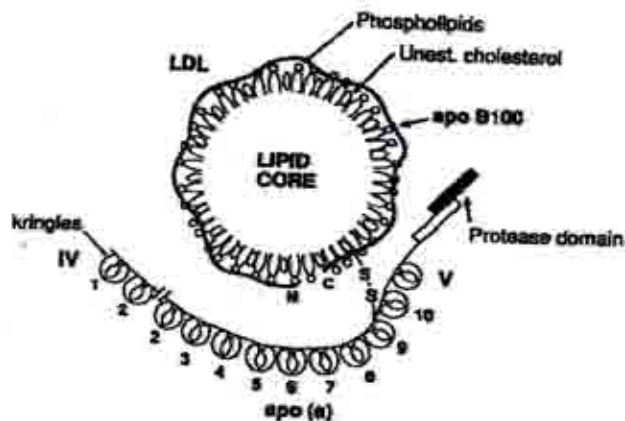
*Kringle IV-2* apo(a) dikenal sebagai *major repeat kringle*, dikarenakan *kringle* ini bisa ditemukan dalam variasi jumlah antara tiga sampai lebih 30 kali pengulangan. *Kringle IV-9* merupakan tempat pengikatan bisulfida yang menghubungkan apo(a) dengan LDL, sedangkan pada *kringle IV-10* mengandung *lysine binding site* (LBS) yang kuat. *Lysine binding side* merupakan mediator pengikat dengan beberapa komponen dinding vaskular dan beberapa matriks subendotelial seperti fibronektin, glikosaminoglikan, proteoglikan, fibrin dan lainnya (Scanu and Edelstein, 1997; Lippi and Guidi, 2000; Hancock *et al*, 2003).

Kurang lebih 30-34 isoform apo(a) telah terdeteksi pada manusia sesuai banyaknya pengulangan pada *kringle K IV-2* dengan berat molekul berkisar 300 kDa sampai 800 kDa (Deb and Caplice, 2004; Cain *et al*, 2005; Jiang *et al*, 2009). Apo(a) disintesis di hepatosit dan berikatan dengan apoB-LDL pada bagian Cys4326 melalui jembatan disulfida pada Cys4057 KIV-9 apo(a) segera setelah disekresikan di sinusoid, sedangkan bagaimana proses dan mekanisme katabolisme lipoprotein(a) sampai saat ini belum diketahui dengan pasti (Lippi and Guidi, 2000; Kumari *et al*, 2002; Sharp *et al*, 2004; Cain *et al*, 2005; Siekmeier *et al*, 2008).

Konsentrasi lipoprotein(a) serta besar molekul apo(a) dikontrol secara genetik, dan gen apo(a) bersama-sama gen plasminogen terdapat pada kromosom 6 (6q26-27) (Salehi *et al*, 2001; Castellino and Ploplis, 2005; Jiang *et al*, 2009).

Konsentrasi lipoprotein(a) dalam sirkulasi berbeda pada setiap orang. Beberapa literatur menetapkan batasan nilai rujukan konsentrasi lipoprotein(a) adalah: untuk konsentrasi yang diharapkan <14 mg/dL, konsentrasi untuk nilai batas (borderline) 14-30 mg/dL, konsentrasi untuk risiko tinggi 31-50 mg/dL, serta konsentrasi untuk risiko sangat tinggi >50 mg/dL. Perbedaan konsentrasi tersebut dikarenakan adanya variasi genetik pada *kringle IV* tipe 2 (LPA KIV-2) yang menentukan ukuran dari apo(a) dan menyebabkan polimorfisme ukurannya (Soulat *et al*, 2000; Jialal, 1998; Jiang *et al*, 2009; Paddock *et al*, 2009).

Beberapa penelitian menunjukkan terdapatnya hubungan terbalik antara ukuran apo(a) dengan konsentrasi lipoprotein(a) dalam sirkulasi (Jialal, 1998; Milionis *et al*, 2000). Hubungan yang terbalik tersebut ditenggarai karena pada isoformis apo(a) bermolekul besar mempunyai kemampuan berikatan yang lebih kuat terhadap retikulum endoplasmik kasar dan aparatus golgi sehingga lebih mudah mengalami degradasi dibandingkan isoformis apo(a) yang bermolekul kecil (Milionis *et al*, 2000; Siekmeier *et al*, 2008; Jiang *et al*, 2009). Gambar 2.2 menunjukkan lipoprotein(a) secara skematik (Scanu *and* Edelstein, 1997).



**Gambar 2.2** Gambaran Skematik Lipoprotein(a) (Scanu and Edelman, 1997)

Gambar skematik Lp(a) memperlihatkan lokasi pengikatan apoB-100 LDL dengan apo(a). Persambungan jembatan disulfida terjadi pada posisi KIV-9 apo(a) dengan domain terminal C-OOH apoB-100. Tanpa beberapa pengulangan KIV-2 apo(a) yang akan memberikan besar molekul Lp(a).

#### 2.4.2 Peranan Lipoprotein(a) dalam Proses Aterogenesis dan Trombogenesis

Konsentrasi lipoprotein(a) dalam sirkulasi relatif konstan tanpa dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan diet dengan variasi konsentrasi berkisar antara 0,2 sampai >100 mg/dL, tetapi walaupun dikontrol secara genetik adanya pengaruh mekanisme nongenetik terhadap proses metabolisme lipoprotein ini di sirkulasi yang diakibatkan adanya kelainan metabolik seperti diabetes, kegagalan hati dan defek pada reseptor LDL yang memengaruhi konsentrasi lipoprotein ini dalam sirkulasi, sampai saat ini masih belum dimengerti dengan jelas (Lippi and Guidi, 2000; Tseng, 2004; Kullo and Ballantyne, 2005). Observasi yang dilakukan Marth dkk (1982) menunjukkan bahwa pada beberapa penderita sirosis alkoholik didapati konsentrasi lipoprotein(a) yang rendah (Armstrong *et al*, 1989). Geiss dkk mendapatkan adanya peningkatan konsentrasi lipoprotein(a) dari 7 mg/dL sampai 32 mg/dL pada penderita hepatitis (Jiang *et al*, 2009).

Peningkatan lipoprotein(a) dihubungkan sebagai faktor risiko bebas terhadap perkembangan aterosklerosis (Scanu and Edelman, 1997; AlBahrani *et*

al, 2007). Beberapa penelitian menemukan adanya korelasi yang jelas antara konsentrasi serum lipoprotein(a) dengan akumulasi lipid pada penebalan dinding pembuluh darah, baik pembuluh darah jantung maupun serebral (Shintani *et al*, 1993; Khare *et al*, 2000).

Lipoprotein(a) mudah mengalami proses oksidasi dan penangkapan oleh *scavenger intracellular*, hal ini menyebabkan akumulasi kolesterol di intraselular meningkat begitupun pembentukan sel busa. Proses tersebut menyebabkan terjadinya proses aterosklerosis sebagai dasar timbulnya beberapa penyakit vaskular (Lundstam *et al*, 1999; Milionis *et al*, 2000; Rahman *et al*, 2007). *Lysine binding site* pada *kringle IV* apo(a) memainkan peranan penting bagi lipoprotein(a) untuk berikatan dengan beberapa komponen yang terdapat pada dinding pembuluh darah serta matriks subendotelial, seperti proteoglikan, fibronektin, glikosaminoglikan dan menyebabkan terjadi akumulasi Lipoprotein(a) (Lippi *and* Guidi, 2000; Deb *and* Caplice, 2004).

Peran lipoprotein(a) dalam proses aterosklerosis belum secara jelas diketahui, tetapi ditengarai dengan struktur lipoprotein(a) yang mirip LDL dan plasminogen menyebabkan lipoprotein(a) mampu bersifat sebagai zat yang aterogenik dan trombogenik (Scanu *and* Fless, 1990; Salehi, 2001). Beberapa penelitian yang dilakukan antara lain oleh Floren dkk serta Hofman dkk menunjukkan bahwa lipoprotein(a) yang berstruktur mirip LDL selain struktur molekulnya yang relative kecil sangat mudah untuk mengalami proses oksidasi, sehingga lebih mudah difagosit oleh makrofag. Hal ini menyebabkan terjadinya akumulasi kolesterol yang tinggi dalam makrofag (sebagai *scavenger receptor* LDL) dan menyebabkan terbentuknya sel busa sebagai awal proses sklerotik



(Scanu and Fless, 1990; Lippi and Guidi, 2000; Milionis *et al*, 2000; Salehi, 2001).

Lipoprotein(a) juga mampu menstimulasi proses proliferasi sel otot polos dinding pembuluh darah (*vascular smooth muscle cell/VSMC*) dengan cara menghambat aktivitas *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ). Penurunan aktivitas TGF  $\beta$  dimediasi dengan adanya gangguan aktivitas plasminogen menjadi plasmin, dan plasmin merupakan activator TGF  $\beta$  (Milionis *et al*, 2000; Deb and Caplice, 2004; Kullo and Ballantyne, 2005; Siekmeier *et al*, 2008). Lipoprotein(a) menginduksi sel endotelial vaskular untuk memproduksi MCP yaitu suatu sitokin yang poten dalam merekrut monosit masuk ke dalam lapisan intima vaskular sebagai tempat diferensiasi menjadi makrofag, VCAM, serta ICAM (Hancock *et al*, 2003; Deb and Caplice, 2004).

Lipoprotein(a) terutama regio C-terminal dari apo(a) di dalam plak aterom akan menginduksi makrofag memproduksi *interleukin8* (IL8). Sitokin IL8 merupakan sitokin proinflamasi di dalam plak aterom, selain itu juga sitokin ini akan meningkatkan aktivitas kemotaktik terhadap netrofil, limfosit sel T, *smooth muscle cell*, serta monosit. Makrofag menghasilkan suatu enzim proteolitik (metaloproteinase) yang menyebabkan matriks ekstraselular mengalami degradasi sehingga mempermudah terjadinya ruptur plak aterom (Deb and Caplice, 2004).

Lipoprotein(a) menginduksi penurunan ekspresi dari *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang berperan dalam sintesis *nitric oxide* (NO). Nitric oxide mempunyai sifat sebagai anti aterogenik dengan menghambat proliferasi limfosit T dan *smooth muscle cell*, adhesi netrofil, aktivitas trombosit, serta menurunkan permeabilitas endotel pembuluh darah (Deb and Caplice, 2004).

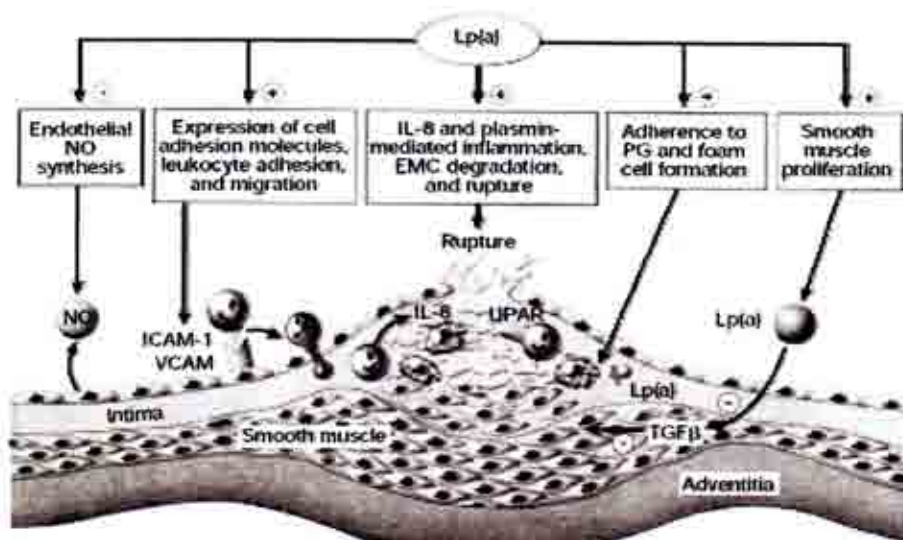
Lipoprotein(a) diketahui dapat menstimulasi sintesis *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) sel endotel maupun PAI-II monosit yang akan menyebabkan aktivitas plasmin menurun sehingga proses fibrinolitik sistem terhambat. Peningkatan plasminogen dengan adanya lipoprotein(a) menyebabkan ekspresi *urokinase plasminogen activator receptor* (uPAR) di monosit meningkat dan keadaan ini menyebabkan plak aterosklerotik menjadi labil sehingga mudah ruptur (Milionis *et al*, 2000; Soulat *et al*, 2000; Siekmeier *et al*, 2008).

Penelitian menemukan bahwa lipoprotein(a) dan plasminogen saling berkompetisi dalam proses pengikatan di reseptor permukaan sel target (sel endotelial) dan fibrin, serta menghambat aktivitas fibrinolisis dari plasminogen (Scanu and Edelstein, 1997; Khare *et al*, 2000; Hancock *et al*, 2003; de Almedia Holanda *et al*, 2004). Berkurangnya pembentukan plasmin karena proses kompetitif yang dilakukan oleh lipoprotein(a) terhadap reseptor di permukaan fibrin dan sel target oleh beberapa kopi K-IV menyebabkan terjadinya deposit fibrin dan lipid di dinding vaskular yang menyebabkan terjadinya proses trombogenesis (Milionis *et al*, 2000; Soulat *et al*, 2000).

Lipoprotein(a) mempunyai afinitas yang tinggi terhadap fibrinogen dan fibrin sehingga menghambat plasminogen untuk berikatan. Proses kompetitif lipoprotein(a) dan plasminogen terhadap fibrin merupakan dasar terbentuknya plak aterosklerotik. Efek fibrinolitik lipoprotein(a) ditentukan juga oleh polimorfisme apo(a) yang juga menggambarkan aktivitas *fibrin binding* lipoprotein ini terhadap fibrin. Afinitas lipoprotein(a) terhadap fibrin bergantung pada ukuran dan konsentrasi lipoprotein ini, dimana makin kecil ukuran

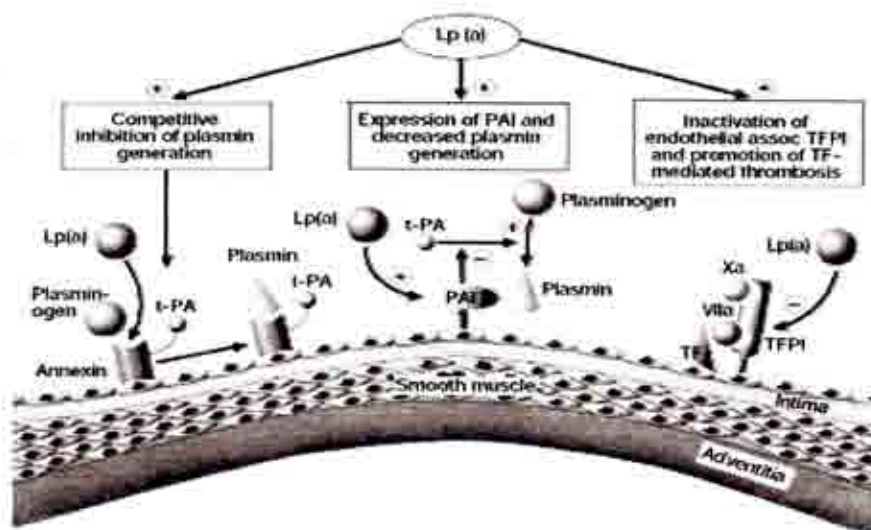
lipoprotein(a) makin tinggi afinitasnya terhadap fibrin (Deb and Caplice, 2004; Siekmeier et al, 2008).

Pada gambar 2.3 dan 2.4 dapat dilihat ringkasan gambar dari peranan lipoprotein(a) dalam proses aterogenesis serta trombogenesis seperti yang diterangkan sebelumnya di sub bab bagian ini (Deb and Caplice, 2004).



**Gambar 2.3 Mekanisme Peranan Lipoprotein(a) dalam Menginduksi Proses Aterogenesis (Deb and Caplice, 2004)**

ICAM = intercellular cell adhesion molecule, VCAM = vascular cell adhesion molecule, UPAR = urokinase plasminogen activator receptor, ECM = extracellular matrix, PG = plasmin-generation, TGFβ = transforming growth factor beta.



**Gambar 2.4 Mekanisme Peranan Lipoprotein(a) dalam Menginduksi Proses Trombogenesis (Deb and Caplice, 2004)**

PAI = plasminogen activator inhibitor, t-PA = tissue plasminogen activator, TFP1 = tissue factor pathway inhibitor.

## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Strok iskemik adalah salah satu manifestasi klinis dari komplikasi sistem vaskular dari aterosklerosis. Aterosklerosis dapat ditemukan pada pasien gangguan metabolik dengan dan tanpa diabetes melitus.

Keadaan hiperglikemia kronis pada DM tipe 2 menyebabkan terbentuknya suatu hasil glikasi dari proses glikolisis yang berlebihan disebut AGE. *Advance glycated endproduct* akan berikatan dengan reseptornya di endotel membentuk kompleks RAGE. Komplek RAGE memicu terbentuknya beberapa sitokin proinflamasi antara lain ICAM, VCAM, MCP di endotel. Sitokin proinflamasi ini akan merekrutmen lekosit, sel limfosit T ke dalam lapisan dalam dinding vaskular melalui permukaan endotel yang sudah tidak intak, dan mengalami diferensiasi diantaranya monosit menjadi makrofag.

Bentuk molekul Lp(a) yang mirip molekul LDL menyebabkan lipoprotein ini mudah mengalami proses oksidasi baik di dalam sistem sirkulasi maupun di dalam endotelium vaskular membentuk *modified Lp(a) (oxLp(a))*. Bentuk *modified lipoprotein* adalah bentuk molekul yang sangat aterogenik dan sangat mudah di fagosit oleh *scavenger* intraselular. *Lysine binding site* yang terdapat pada apo(a) mempunyai afinitas yang kuat terhadap matriks ekstraselular pembuluh darah dan memungkinkan lipoprotein ini terakumulasi di dalam lapisan dinding vaskular dan selanjutnya mengalami proses fagositosis oleh makrofag.

Makrofag sebagai *scavenger* intraselular akan memfagosit *oxLp(a)* sehingga terbentuk sel busa yang merupakan inisiator proses aterosklerosis.

Makrofag juga mengekspresikan IL8 serta menghasilkan metaloproteinase (suatu enzim proteolitik ) yang berperan dalam proses instabilisasi plak aterosklerotik yang ada sehingga mempermudah terjadinya ruptur plak aterosklerotik.

Selain hiperglikemia pasien DM tipe 2 mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan gangguan pada proses metabolisme karbohidrat dan juga lipid. Gangguan proses metabolisme memicu terjadinya lipolisis berlebihan dengan akibat terbentuk asam lemak bebas yang berlebihan dan selanjutnya mengalami proses esterifikasi dan hidrolisis dengan hasil akhir *oxLDL* yang akan difagositosis oleh *scavenger* intraselular.

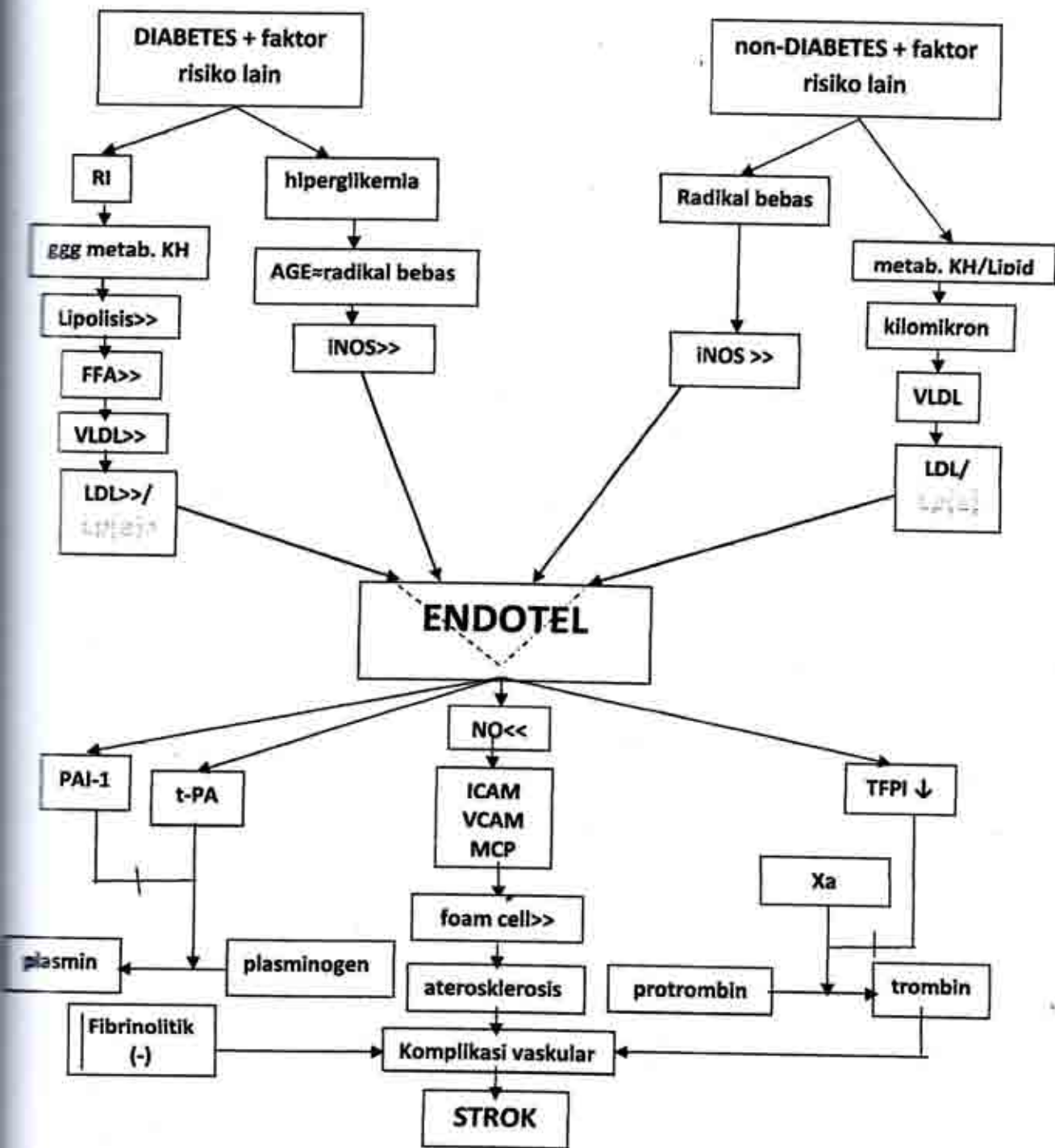
Hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes maupun tanpa diabetes menyebabkan terjadinya keadaan distres oksidatif. Distres oksidatif menyebabkan meningkatnya produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang berakibatkan meningkatnya produksi *nitric oxide* (NO). *Nitric oxide* merupakan suatu vasodilator bersifat antiaterogenik.

Lipoprotein(a) dengan struktur apo(a) mirip plasminogen akan berkompetitif dengan plasminogen terhadap reseptor plasminogen, sehingga proses fibrinolitik tidak terjadi. Lipoprotein(a) mempunyai kemampuan menginduksi endotel mengekspresikan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan *tissue-plasminogen activator* (t-PA). *Plasminogen activator inhibitor-1* akan menghambat aktivitas t-PA dan mengakibatkan plasminogen gagal membentuk plasmin sehingga proses fibrinolisis tidak terjadi. Lipoprotein(a) menyebabkan menurunnya aktivitas protein *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Protein TFPI diperlukan dalam kaskade koagulasi *tissue factor-mediated*, protein ini akan

meningkatkan aktivitas kompleks TF dengan FVIIa sehingga proses pembentukan trombin dari protrombin terjadi.

### **3.2 Hipotesis Penelitian**

**Ha** : terdapat perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) antara pasien stroke iskemik dengan DM dengan pasien stroke iskemik tanpa DM.



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Disain Penelitian

Disain penelitian adalah deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang.

#### 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik, ruang rawat jalan neurologi, rehabilitasi medik, penyakit metabolik endokrin, serta ruang rawat inap neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang terhitung mulai proposal disetujui Juni 2010 sampai Januari 2011.

#### 4.3 Populasi dan Sampel

Populasi adalah seluruh pasien stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus yang didiagnosis secara klinis dan laboratorium serta dirawat di instalasi rawat jalan neurologi, penyakit metabolik endokrin, rehabilitasi medik, dan rawat inap neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian adalah pasien yang menjalani pemeriksaan laboratorium di Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. M. Djamil Padang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta diambil secara *consecutive sampling*.

##### 4.3.1 Kriteria inklusi:

Pasien stroke iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus.

Bersedia ikut serta dalam penelitian dan memberikan *informed consent*.



### 4.3.2 Kriteria eksklusi:

Pasien sedang hamil.

Riwayat kelainan hati..

### 4.4 Besar Sampel

Besar sampel minimal ditentukan dengan menggunakan rumus memperkirakan besar sampel dari dua kelompok independen dengan uji hipotesis ( $H_a$ : terdapat perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) antara pasien strok iskemik dengan diabetes melitus dan pasien strok iskemik tanpa diabetes melitus) (Madiyono dkk, 2002).

$$n_1 = n_2 = 2[(z_\alpha + z_\beta)s : (x_1 - x_2)]^2$$

$n_1, n_2$	: besar sampel
$z_\alpha$	: tingkat kemaknaan = 1,96
$z_\beta$	: power = 0,80
$s$	: simpangan baku = 23 (Khare, 2000)
$x_1 - x_2$	: perbedaan klinis yang diinginkan = 20

Dengan rumus di atas didapat besar sampel :

$$n_1 = n_2 = 2[(1,96 + 0,80)23 : (20)]^2 = 20,15$$

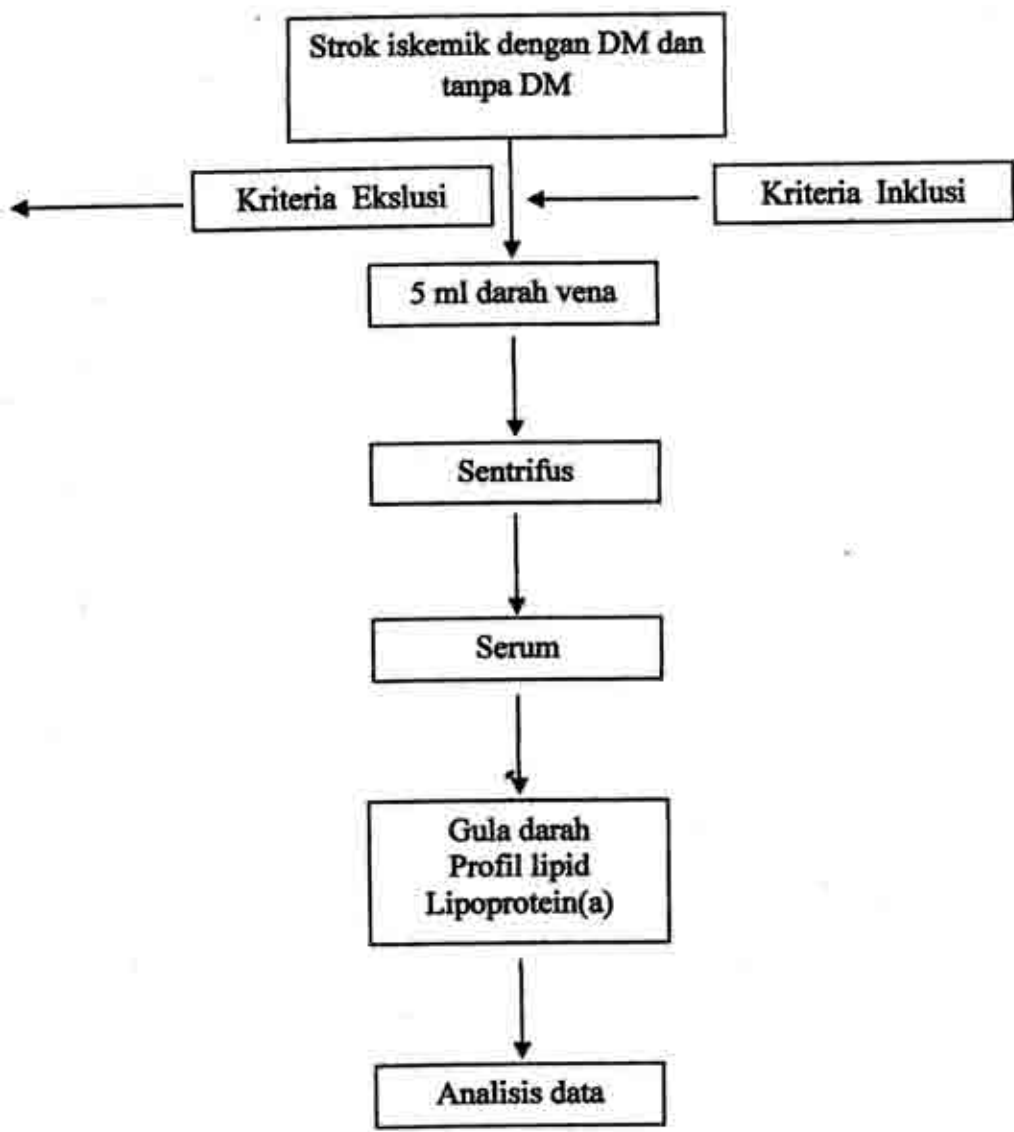
digenapkan menjadi 30 sampel untuk masing-masing kelompok (strok iskemik dengan diabetes melitus dan strok iskemik tanpa diabetes melitus).

### 4.5 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh diolah secara manual dan komputerisasi menggunakan program excel dan SPSS 17. Pengujian data dilakukan dengan

metode statistik uji parametrik uji t tidak berpasangan, hasil uji dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ .

#### 4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

## 4.7 Variabel Penelitian:

### 4.7.1 Klasifikasi variabel

Variabel independen : konsentrasi gula darah, kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida.

Variabel dependen : lipoprotein(a).

### 4.7.2 Definisi Operasional

1. Pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus adalah pasien yang sudah terdiagnosis dengan stroke iskemik diabetika oleh dokter bangsal neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang.
2. Pasien stroke iskemik tanpa diabetika adalah pasien yang sudah terdiagnosis dengan stroke iskemik nondiabetika oleh dokter bangsal neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang.
3. Lipoprotein(a) adalah salah satu lipoprotein. Nilai rujukan lipoprotein(a) adalah 9 mg/dL (laki-laki), 11 mg/dL (perempuan), >30 mg/dL risiko tinggi untuk terjadinya aterosklerosis.
4. Trigliserida adalah salah satu unsur lipid yang dikandung oleh lipoprotein. Nilai normal  $\leq 150$ mg/dL. Hipertrigliserida  $\geq 150$ mg/dL (*ATP III Guidelines at-A Glance Quick Desk Reference*, 2010).
5. Konsentrasi LDL ditentukan berdasarkan rumus konversi Friedewald (nilai normal <100mg/dL) (*ATP III Guidelines at-A Glance Quick Desk Reference*, 2010).
6. Riwayat kehamilan dan kelainan hati didapat dari anamnesis dan rekam medik.

## 4.8 Bahan Penelitian

Bahan penelitian adalah serum yang didapat dari hasil sentrifus darah vena sampel penelitian sebanyak  $\pm 5$  mL, dan subyek penelitian sebelumnya menjalani puasa 8-10 jam. Sampel penelitian diperoleh dari pasien strok iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus yang ikut serta dalam penelitian ini baik dalam perawatan jalan di poli neurologi, metabolik endokrin, rehabilitasi medik maupun rawat inap di bangsal neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang.

## 4.9 Cara Kerja

### 4.9.1 Pemeriksaan Pendahuluan

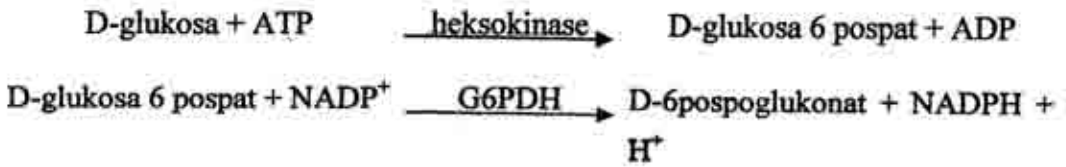
Kontrol kualitas dilakukan terhadap pemeriksaan glukosa, profil lipid (kolesterol, HDL, trigliserida) dan lipoprotein(a) sebelum melakukan pemeriksaan sampel. Kontrol glukosa darah, kolesterol, dan trigliserida menggunakan bahan kontrol *Precinorm U*; kontrol kualitas HDL menggunakan *Precinorm lipid* dan lipoprotein(a) menggunakan bahan kontrol lipoprotein(a).

Pemeriksaan terhadap parameter glukosa serta profil lipid sampel dilakukan pada hari pengambilan sampel. Sampel untuk pemeriksaan parameter lipoprotein(a) dilakukan penyimpanan pada suhu  $-40^{\circ}\text{C}$ , sampai jumlah sampel mencukupi.

### 4.9.2 Pemeriksaan Glukosa Darah (Roche<sup>a</sup>, 2003)

**Prinsip:** Metode enzimatik *hexokinase*. *Hexokinase* akan mengkatalisis fosforilasi glukosa oleh ATP membentuk *glucose-6-phosphate* dan ADP. Proses dilanjutkan dengan proses katalisis oksidasi *glucose-6-phosphate* dengan  $\text{NADP}^+$  oleh *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PDH) membentuk NADPH. Konsentrasi

NADPH yang terbentuk dinilai absorbansi pada panjang gelombang 340 nm dan dianggap setara dengan konsentrasi glukosa. Pemeriksaan menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400*.

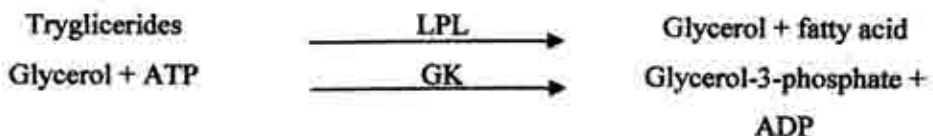


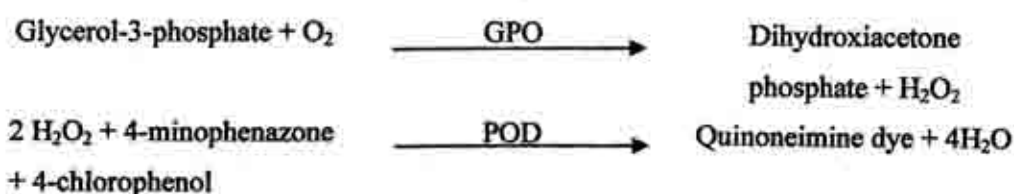
#### 4.9.3 Pemeriksaan Trigliserida (Roche<sup>b</sup>, 2003)

**Prinsip:** Enzimatik, metode kolorimetrik dengan *glycerol phosphate oxidase* dan *4-aminophenazone*. Trigliserida dihidrolisis oleh *lipoprotein lipase* (LPL) menjadi gliserol dan asam lemak. Gliserol mengalami proses fosforilasi oleh ATP melalui reaksi yang dikatalisis oleh *gliserol kinase* (GK) menjadi *glycerol-3-phosphate* yang dilanjutkan dengan reaksi oksidasi melalui proses yang dikatalisis oleh *glycerol phosphate oxidase* (GPO) membentuk *dihydroxyacetone phosphate* dan *hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). *Hydrogen peroxide* yang ada dengan penambahan *peroxidase* (POD) mengakibatkan reaksi oksidatif *4-chlorophenol* dan *4-aminophenazone* membentuk *quinoneimine* berwarna merah jingga yang bisa dinilai absorbansinya pada panjang gelombang 512 nm, dan hasil yang didapat setara dengan konsentrasi trigliserida di dalam sampel. Pemeriksaan menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400*.

**Nilai rujukan:** ≤ 150 mg/dL (*ATP III Guidelines at-A Glance Quick Desk*

*Reference*, 2010)

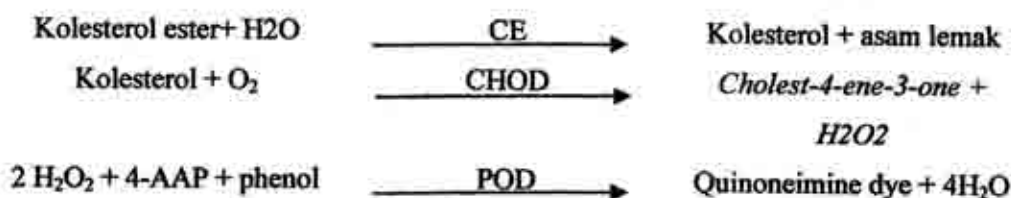




#### 4.9.4 Pemeriksaan Kolesterol (Roche<sup>c</sup>, 2003)

**Prinsip:** Metoda enzimatik, kolorometrik dengan menggunakan kolesterol esterase, kolesteol oksidase, dan *4-aminoantipyrine*. Kolesterol esterase (CE) menghidrolisis kolesterol ester membentuk kolesterol bebas dan asam lemak. Kolesterol oksidase (CHOD) mengkatalisis proses oksidasi dari kolesterol menjadi *cholest-4-ene-3-one* dan  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Hydrogen peroksidase yang ada dengan adanya peroksidase (POD) memberikan efek *oxidative coupling phenol* dan *4-amino-antipyrizine* (4-AAP) membentuk *quinoneimine* berwarna merah yang bisa dinilai absorbansinya pada panjang gelombang 520 nm, serta hasil yang terbaca setara dengan kontrasi kolesterol yang ada. Pemeriksaan menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400*.

<b>Nilai rujukan :</b> nilai yang diharapkan	<200 mg/dL
batas atas, risiko tinggi	200 – 239 mg/dL
risiko tinggi 2x lipat	≥ 240 mg/dL

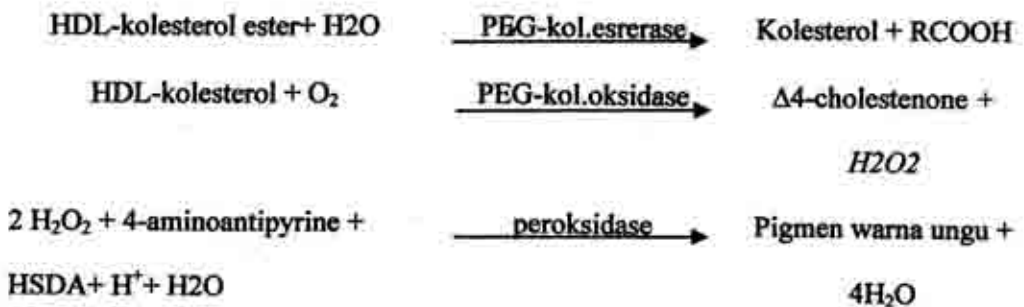


#### 4.9.5 Pemeriksaan HDL-C (Roche<sup>d</sup>, 2003)

**Prinsip:** Enzimatis metode kolorimetrik. Magnesium sulfat, dextran sulfat serta air yang ada membentuk kompleks dengan LDL, VLDL, dan kilomikron. Kolesterol dari HDL-C dipisahkan secara enzimatis oleh kolesterol esterase dan kolesterol oksidase yang berikatan dengan *polyethylene glycol* (PEG). Kolesterol ester yang terbentuk dipecah secara kuantitatif oleh kolesterol esterase menjadi kolesterol bebas dan asam lemak. Proses dilanjutkan dengan mengoksidasi kolesterol oleh kolesterol oksidase menjadi  $\Delta^4$ -cholestenone dan hidrogen peroksidase yang memberikan warna ungu pada absorbansi dengan panjang gelombang 583 nm. Pemeriksaan menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400*.

**Nilai rujukan :** pria : >40 mg/dL

perempuan : >50 mg/dL (*ATP III Guidelines at-A Glance Quick Desk Reference*, 2010)



#### 4.9.6 Pemeriksaan Lipoprotein(a) (Roche<sup>e</sup>, 2004)

**Prinsip:** Imunoturbidimetri.

Lipoprotein(a) yang terdapat dalam serum beraglutinasi dengan partikel latex yang telah diselubungi oleh antibodi anti lipoprotein(a). Presipitat yang terjadi ditetapkan berdasarkan turbidimetriknya secara optikal pada panjang gelombang

552 nm dan hasil yang didapat setara dengan konsentrasi lipoprotein(a) serum.

Pemeriksaan menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400*.

**Nilai rujukan :** laki-laki 9 mg/dL

Perempuan 11 mg/dL

Nilai diatas 30 mg/dL dihubungkan dengan risiko tinggi  
untuk terjadinya aterosklerosis



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan rancangan potong lintang secara deskriptif analitik terhitung mulai bulan Agustus 2010 sampai bulan November 2010. Penelitian dilakukan pada pasien strok iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus yang sedang menjalani perawatan di instalasi rawat inap neurologi serta instalasi rawat jalan bagian metabolik endokrin, neurologi dan rehabilitasi medik serta dipilih secara acak. Sampel penelitian adalah serum pasien strok iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus yang telah masuk kriteria inklusi. Pengolahan data dilakukan secara statistik dengan komputerisasi program excel dan SPSS17.

Sebelum penelitian dilakukan uji ketelitian dan ketepatan terhadap pemeriksaan glukosa darah, kolesterol total, HDL, dan trigliserida dengan menggunakan bahan kontrol *precinorm U* dan *precinorm lipid*.

Pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) menggunakan *Tina-quant*<sup>®</sup> *Lipoprotein(a) (Latex) kit*, sebagai bahan untuk uji ketelitian digunakan Lipoprotein(a) kontrol set serta *C.f.a.s. Lipoprotein(a)* sebagai kalibrator. Pemeriksaan semua parameter subyek penelitian menggunakan alat otomatis *Cobas Integra 400 (Roche)*.

#### 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian berjumlah 60 orang pasien strok iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus. Subyek penelitian adalah 35 orang laki-laki (58,33%) yang terdiri atas 14 orang kelompok strok iskemik dengan DM dan 21 orang kelompok strok iskemik tanpa DM, serta 25 orang perempuan (41,67%) yang terdiri atas 16

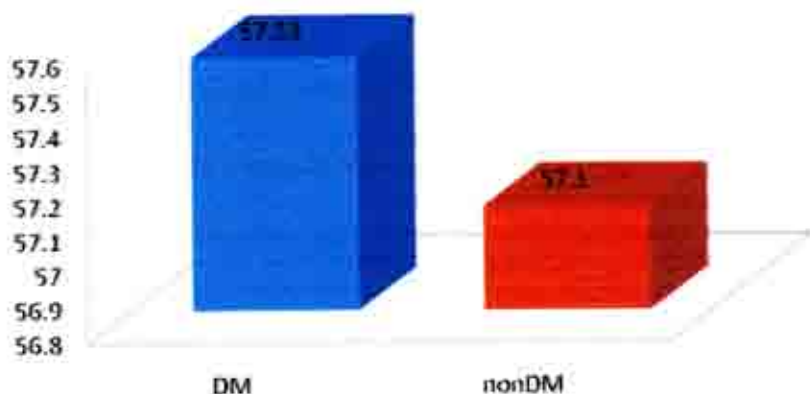
orang kelompok stroke iskemik dengan DM dan 9 orang kelompok stroke iskemik tanpa DM. Tabel 5.1 memperlihatkan karakteristik subyek penelitian berdasarkan umur, jenis kelamin, konsentrasi glukosa darah, serta profil lipid.

**Tabel. 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian Pasien Stroke Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Mellitus**

Karakteristik	Diabetes Mellitus		non-Diabetes Mellitus		Σn	p*	
	n(%)	rerata±SD	n(%)	rerata±SD			
Jenis kelamin	♂	14(40%)	-	21(60%)	-	35	
	♀	16(64%)	-	9(36%)	-	25	
Umur tahun	30(50%)	57,32±7,17	30(50%)	57,10±6,80	60	0,901	
[glukosa darah] (mg/dL)	30(50%)	178,70±68,57	30(50%)	100,23±15,27	60	0,001	
[kolesterol total] (mg/dL)	30(50%)	211,10±58,85	30(50%)	197,97±49,71	60	0,389	
[HDL] (mg/dL)	30(50%)	44,80±15,73	30(50%)	39,43±11,94	60	0,130	
[LDL] (mg/dL)	30(50%)	137,77±48,89	30(50%)	139,20±42,77	60	0,573	
[trigliserida] (mg/dL)	30(50%)	145,37±74,27	30(50%)	101,17±46,59	60	0,030	

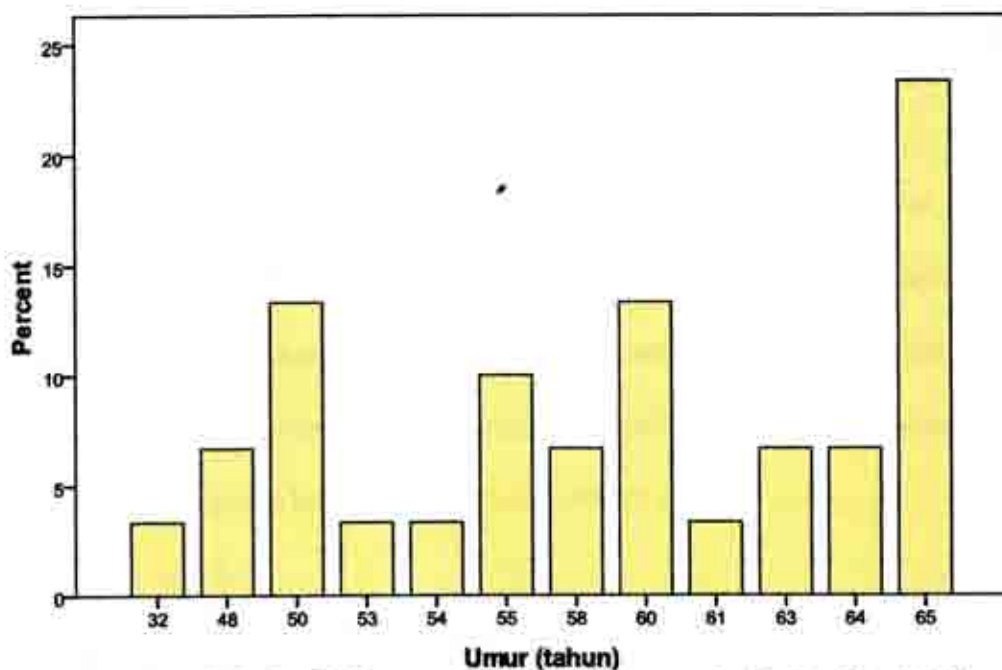
p\* : uji t

Rerata umur subyek penelitian adalah 57,32±7,17 tahun. Rerata umur kelompok stroke iskemik tanpa DM adalah 57,10±6,80 tahun dengan rentang umur antara 43-65 tahun, sedangkan rerata umur kelompok stroke iskemik dengan DM adalah 57,53±7,62 tahun dengan rentang umur antara 32-65 tahun. Gambar 5.1 memperlihatkan rerata umur pasien stroke iskemik dengan DM relatif lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stroke iskemik tanpa DM, tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna (p=0,901).



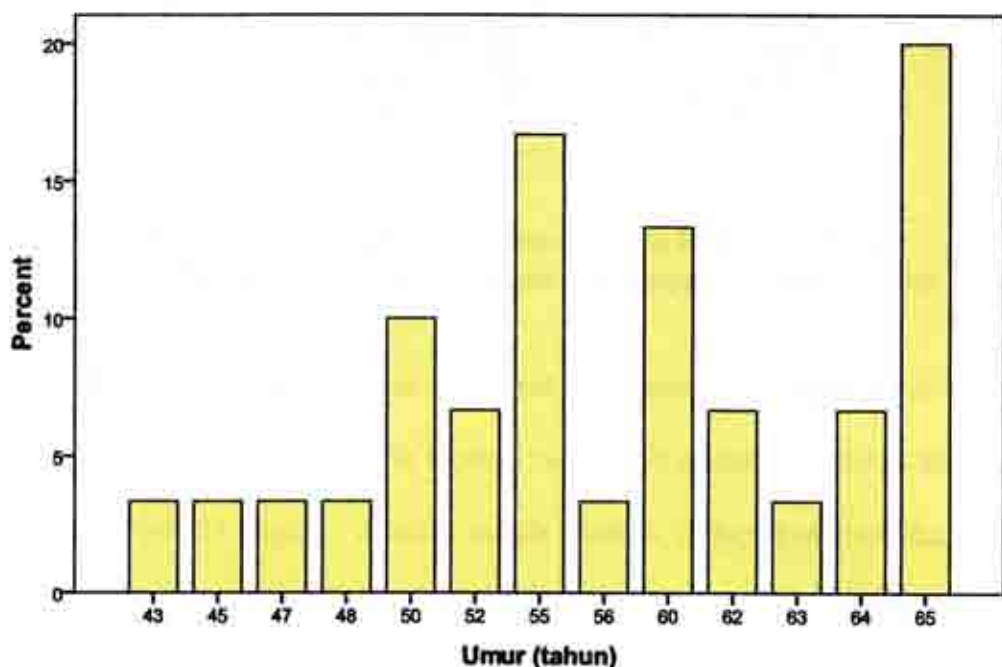
**Gambar 5.1 Rerata Umur Subyek Penelitian pada Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus**

Gambar 5.2 memperlihatkan distribusi subyek penelitian pasien strok iskemik dengan diabetes mellitus. Umur termuda penderita strok iskemik dengan diabetes mellitus adalah 32 tahun dan golongan umur terbanyak subyek penelitian ini pada umur 65 tahun dengan persentase 23,3%.



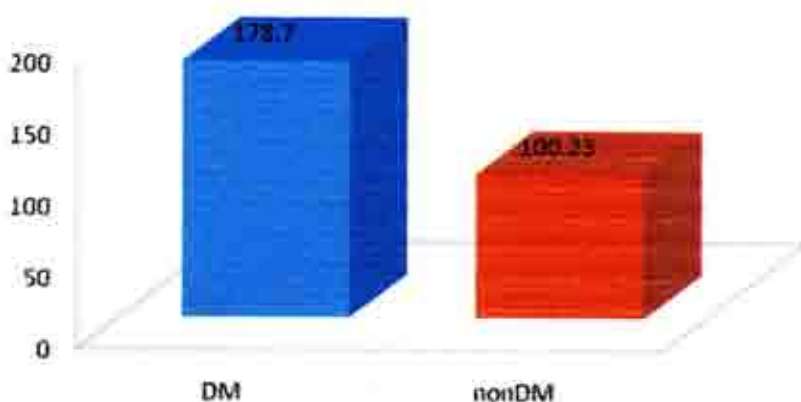
**Gambar 5.2 Grafik Batang Sebaran Umur pada Pasien Strok Iskemik dengan Diabetes Melitus**

Distribusi pasien stroke iskemik tanpa diabetes mellitus terlihat pada gambar 5.3. Golongan umur terbanyak pada kelompok ini adalah umur 65 tahun sebanyak 20% dan umur termuda adalah umur 43 tahun.



**Gambar 5.3 Grafik Batang Sebaran Umur pada Pasien Strok Iskemik tanpa Diabetes Melitus**

Gambar 5.4 memperlihatkan rerata hasil pemeriksaan konsentrasi glukosa darah pada kedua subyek penelitian. Konsentrasi glukosa darah kelompok stroke iskemik dengan DM adalah  $178,70 \pm 68,57$  mg/dL sedangkan kelompok tanpa DM  $100,23 \pm 15,27$  mg/dL dan secara statistik didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut ( $p=0,001$ ).



**Gambar 5.4 Rerata Konsentrasi Gula Darah (mg/dL) Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus**

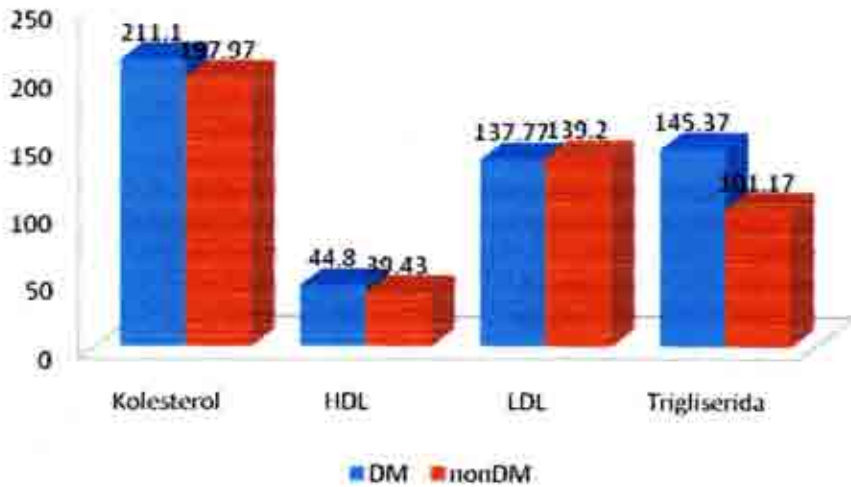
Rerata hasil pemeriksaan kolesterol total antara kelompok strok iskemik dengan DM dan kelompok strok iskemik tanpa DM adalah  $211,10 \pm 58,85$  mg/dL dan  $197,97 \pm 49,71$  mg/dL. Analisa secara statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna.

Pemeriksaan HDL kolesterol pada kelompok strok iskemik dengan DM adalah  $44,80 \pm 15,73$  mg/dL, sedangkan pada kelompok strok iskemik tanpa DM adalah  $42,12 \pm 14,11$  mg/dL. Hasil uji statistik mendapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna diantara perbedaan hasil pemeriksaan tersebut.

Hasil rerata pemeriksian LDL kelompok strok iskemik dengan DM adalah  $137,77 \pm 48,89$  mg/dL, sedangkan kelompok strok iskemik tanpa DM adalah  $138,48 \pm 45,55$  mg/dL. Uji statistik pada kedua kelompok ini adalah tidak ada perbedaan yang bermakna diantara keduanya.

Rerata hasil pemeriksaan trigliserida pada kelompok strok iskemik dengan DM serta kelompok tanpa DM berturut-turut adalah  $145,37 \pm 74,27$  mg/dL dan  $101,17 \pm 46,59$  mg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna

antara nilai rerata trigliserida pasien strok iskemik dengan DM terhadap strok iskemik tanpa DM.



**Gambar 5.5 Rerata Konsentrasi Profil Lipid (mg/dL) Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus**

Gambar 5.5 memperlihatkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan uji t dari rerata kolesterol total ( $p=0,389$ ), HDL ( $p=0,130$ ), dan LDL ( $p=0,573$ ) antara pasien strok iskemik dengan DM dibandingkan dengan tanpa DM. Sedangkan rerata trigliserida antara pasien strok iskemik dengan DM dibandingkan strok iskemik tanpa DM terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,030$ ).

## 5.2 Hasil Pemeriksaan Konsentrasi Lipoprotein(a)

Hasil rerata pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) pada kedua kelompok subyek penelitian adalah  $63,96 \pm 51,14$  mg/dL. Tabel 5.2 memperlihatkan nilai maksimum, nilai minimum, serta nilai rerata  $\pm$  SD hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) pada kelompok strok iskemik dengan DM dan kelompok strok iskemik tanpa DM.

**Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Konsentrasi Lipoprotein(a) pada Subyek Penelitian**

Variabel	Strok Iskemik	
	dengan DM	tanpa DM
Nilai maksimum (mg/dL)	187,77	132,62
Nilai minimum (mg/dL)	35,56	7,71
Rerata ± SD (mg/dL)	100,19 ± 43,76	27,74 ± 26,27

Hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) menurut jenis kelamin pada pasien strok iskemik dengan DM diperlihatkan pada tabel 5.3.

**Tabel 5.3 Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Strok Iskemik dengan Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin**

Variabel	Rerata ± SD		p*
	Laki-laki	Perempuan	
[Lipoprotein(a)] (mg/dL)	90,65±40,54	108,54±46,03	0,907

p\* = uji t

Hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) menunjukkan nilai rerata pasien strok iskemik dengan DM pada laki-laki adalah 90,65±40,54 mg/dL, sedangkan pada pasien perempuan adalah 108,54±46,03 mg/dL. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara konsentrasi lipoprotein(a) pasien strok iskemik dengan DM pada laki-laki dan perempuan (p=0,907).

Tabel 5.4 memperlihatkan hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) menurut jenis kelamin pada pasien strok iskemik tanpa DM.

**Tabel 5.4 Rerata Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Strok Iskemik tanpa Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin**

Variabel	Rerata ± SD		p*
	Laki-laki	Perempuan	
[Lipoprotein(a)] (mg/dL)	27,93±28,07	27,28±23,06	0,829

p\* = uji t

Hasil pemeriksaan lipoprotein(a) pada table 5.4 menunjukkan nilai rerata pasien strok iskemik tanpa DM pada laki-laki adalah 27,93±28,01 mg/dL, dan pada pasien perempuan adalah 27,28±23,06 mg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara konsentrasi

lipoprotein(a) pasien stroke iskemik tanpa DM pada laki-laki dengan perempuan ( $p=0,829$ ).

Tabel 5.5 memperlihatkan hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) pasien stroke iskemik baik dengan DM ataupun tanpa DM pada pasien laki-laki dan perempuan.

**Tabel 5.5 Rerata konsentrasi Lipoprotein(a) pada Pasien Stroke Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus menurut Jenis Kelamin**

Variable	Rerata±SD		p*
	Laki-laki	Perempuan	
[lipoprotein(a)] (mg/dL)	53,02±45,43	79,29±55,55	0,117

p\* = uji t

Hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) menunjukkan nilai rerata pada pasien stroke iskemik laki-laki adalah 53,02±45,43 mg/dL, sedangkan rerata pada pasien perempuan adalah 79,29±55,55 mg/dL. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara konsentrasi lipoprotein(a) kedua kelompok subyek penelitian baik pada pasien laki-laki maupun pasien perempuan ( $p=0,117$ ).

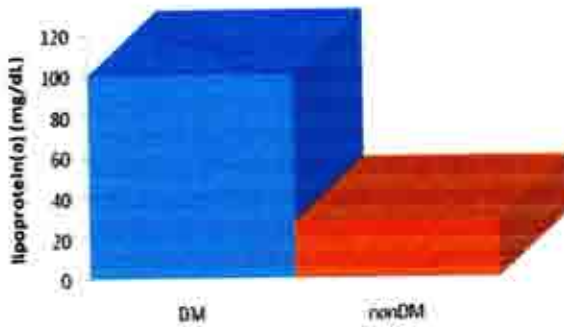
Perbandingan hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan DM dan pasien stroke iskemik tanpa DM dapat dilihat pada tabel 5.6.

**Tabel 5.6 Perbandingan Konsentrasi Lipoprotein(a) Pasien Stroke Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus**

Variabel	rerata ± SD pasien stroke iskemik		p*
	dengan DM	tanpa DM	
Lipoprotein(a) (mg/dL)	100,19±43,76	27,74±26,27	0,003

p\* = uji t





**Gambar 5.6 Rerata Konsentrasi lipoprotein(a) (mg/dL)  
Kelompok Strok Iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus**

Dari gambar 5.6 terlihat konsentrasi Lipoprotein(a) kelompok strok iskemik dengan DM ( $100,19 \pm 43,76$  mg/dL) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok strok iskemik tanpa DM ( $27,74 \pm 26,27$  mg/dL). Penilaian statistik uji t memberikan perbedaan yang bermakna atas hasil pemeriksaan lipoprotein(a) pada kedua subyek tersebut ( $p=0,003$ ).

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah 60 pasien strok iskemik yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok strok iskemik dengan DM dan kelompok strok iskemik tanpa DM. Perbandingan jumlah kedua kelompok subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin laki-laki pada penelitian ini lebih tinggi jumlahnya dibandingkan perempuan yaitu 35 orang dan 25 orang. Perbandingan jumlah laki-laki dan perempuan yang didapat pada penelitian tidak dapat diambil sebagai gambaran prevalensi dari pasien strok iskemik, hal ini disebabkan karena pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dan sukarela.

Penelitian mendapatkan rentang umur pasien strok iskemik dengan diabetes melitus lebih muda dibandingkan rentang umur pasien kelompok strok iskemik tanpa diabetes melitus (32-65 tahun dengan 43-65 tahun). Penelitian yang dilakukan *The Greater Cincinnati Northern Kentucky Stroke Study* (GCNKSS) terhadap 2.719 pasien strok iskemik dengan dan tanpa diabetes melitus pada lima kabupaten di Ohio dan Kentucky mendapatkan umur pasien strok iskemik dengan diabetes melitus lebih muda usianya dibandingkan umur pasien strok iskemik tanpa diabetes melitus (Kissela *et al*, 2005).

Jumlah terbanyak kejadian strok iskemik baik pada kelompok dengan diabetes melitus dan kelompok tanpa diabetes melitus adalah sama yaitu pada umur 65 tahun masing-masing secara berurutan adalah 23,3% dan 20%. Hasil yang didapat sesuai dengan pernyataan Nasution bahwa umur merupakan salah satu faktor risiko strok, insiden strok meningkat sesuai pertambahan umur, hampir

dua kali lipat tiap dekade setelah umur 55 tahun dan kebanyakan stroke terjadi diatas umur 65 tahun (Nasution, 2007). Umur lebih dari 65 tahun tidak diikuti dalam penelitian ini adalah untuk menghindari kemungkinan adanya faktor yang akan memengaruhi bias hasil penelitian disebabkan usia lanjut karena proses degeneratif.

## **6.2 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subyek Penelitian**

### **6.2.1 Pemeriksaan Gula Darah**

Pemeriksaan gula darah pada kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus didapatkan  $178,30 \pm 68,57$  mg/dL dan kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus adalah  $100,23 \pm 15,27$  mg/dL. Secara statistik perbedaan kedua kelompok tersebut adalah bermakna ( $p=0,000$ ).

Pada penderita diabetes melitus dasar terjadinya disfungsi endotel sebagai awal proses aterosklerosis didominasi oleh keadaan hiperglikemia kronis yang akan menghasilkan radikal bebas, sedangkan pada penderita nondiabetes awal proses didominasi oleh adanya peningkatan radikal bebas.

Hiperglikemi kronis pada pasien diabetes melitus akan menyebabkan produksi AGE meningkat. Pembentukan kompleks AGE terhadap reseptornya (RAGE) akan menginduksi respon stres oksidatif intrasaselular dan mengakibatkan terekspresinya *tissue factor* secara *invitro* selain terjadinya disfungsi endotelial vaskular dan keadaan ini merupakan pemicu terjadinya proses prokoagulan serta aterosklerosis (El-Hagracy *et al*, 2010).

Terjadinya disfungsi endotel sebagai awal proses aterogenesis dihubungkan dengan beberapa faktor risiko seperti hiperkolesterolemia, merokok, hipertensi, serta umur selain diabetes melitus. Faktor risiko tersebut merupakan

pemicu terbentuknya beberapa molekul radikal bebas yang bersifat oksidatif. Stres oksidatif mengakibatkan proses oksidasi LDL membentuk ox-LDL yang lebih mudah ditangkap oleh makrofag daripada yang tidak mengalami proses oksidatif untuk membentuk sel busa sebagai dasar terjadinya aterosklerosis (Vogiatzi et al, 2009).

### 6.2.2 Pemeriksaan Profil Lipid

Rerata konsentrasi kolestrol total kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus pada penelitian ini  $211,10 \pm 58,85$  mg/dL dan pada kelompok stroke iskemik tanpa diabetis melitus  $197,97 \pm 49,71$  mg/dL. Perbedaan konsentrasi kolesterol yang terjadi antara dua kelompok tersebut setelah diuji statistik memberikan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,389$ ).

Rerata hasil pemeriksaan konsentrasi HDL pada kelompok stroke iskemik dngan diabetes melitus  $44,80 \pm 15,73$  mg/dL sedangkan pada kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus  $39,43 \pm 11,94$  mg/dL. Uji statistik menunjukkan perbedaan hasil konsentrasi HDL antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna ( $p=0,130$ ).

Penelitian ini mendapatkan rerata hasil konsentrasi LDL pada kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus yaitu  $137,77 \pm 48,89$  mg/dL dan pada kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus adalah  $139,20 \pm 42,77$  mg/dL. Secara statistik perbedaan yang ada dari hasil pemeriksaan konsentrasi LDL diantara kedua kelompok tersebut tidak bermakna ( $p=0,513$ ).

Rerata konsentrasi trigliserida pada kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus  $145,37 \pm 74,27$  mg/dL sedangkan pada kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus adalah  $101,17 \pm 46,59$  mg/dL. Hasi uji statistik menunjukkan

terdapat perbedaan bermakna untuk nilai rerata konsentrasi trigliserida antara kedua kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus dan kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus ( $p=0,030$ ).

Hasil penelitian memberikan kesan hiperlipidemia pada kedua kelompok penelitian. Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko yang umumnya terlihat pada >25% penderita dengan stroke. Dua penelitian di daerah Asia Selatan mendapatkan bahwa >50% penderita stroke mengalami peningkatan konsentrasi kolesterol, sedangkan beberapa penelitian pada etnik kulit putih (Dijo, Perancis, Oxford, Manhattan) mendapatkan range berkisar antara 28,7% sampai 32% (Gunarathne *et al*, 2009).

Analisis statistik pemeriksaan profil lipid penelitian pada kedua kelompok penelitian adalah tidak bermakna. Penyebab yang memungkinkan hasil penelitian yang tidak signifikan ini antara lain adalah variasi data yang didapat kurang bervariasi atau jumlah sampel yang kurang.

### **6.2.3 Pemeriksaan Lipoprotein(a)**

Hasil penelitian mendapatkan rerata konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik adalah  $63,96 \pm 51,14$  mg/dL. Rerata hasil konsentrasi lipoprotein(a) kelompok stroke iskemik dengan DM pada laki-laki yaitu  $90,65 \pm 40,54$  mg/dL dan pada perempuan adalah  $108,54 \pm 46,03$  mg/dL. Hasil uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ( $p=0,907$ ).

Rerata hasil konsentrasi lipoprotein(a) kelompok stroke iskemik tanpa DM pada laki-laki  $27,93 \pm 28,07$  mg/dL, sedangkan pada perempuan yaitu  $27,28 \pm 23,06$  mg/dL. Uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ( $p=0,829$ ).

Penelitian ini mendapatkan rerata hasil konsentrasi lipoprotein(a) pasien stroke iskemik dengan dan tanpa DM pada laki-laki yaitu  $53,02 \pm 45,43$  g/dL dan pada perempuan adalah  $79,29 \pm 55,55$  mg/dL. Uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien stroke iskemik dengan dan tanpa DM pada laki-laki maupun pada perempuan ( $p=0,117$ ). Hasil pemeriksaan konsentrasi lipoprotein(a) pada penelitian ini secara keseluruhan berdasarkan jenis kelamin memberikan hasil uji analisis statistik yang tidak bermakna terhadap perbedaan yang ada.

Lipoprotein(a) merupakan faktor risiko independen yang tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin serta diet. Penelitian yang dilakukan Habib dkk mendapatkan perbedaan yang ada tidak bermakna secara statistik terhadap perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien DM berdasarkan jenis kelamin (Habib *et al*, 2005).

Konsentrasi rerata lipoprotein(a) pada kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus  $100,9$  mg/dL sedangkan pada kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus adalah  $27,74$  mg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok stroke iskemik dengan diabetes melitus terhadap kelompok stroke iskemik tanpa diabetes melitus ( $p=0,003$ ).

Penelitian Belanda dkk (Brasil) mendapatkan hasil yang tidak signifikan atas perbedaan konsentrasi lipoprotein(a) pada 26 penderita stroke iskemik diabetes melitus dan 34 penderita stroke iskemik tanpa diabetes (de Almedia Belanda, 2004). Penelitian Habib dkk (Pakistan) memberikan hasil signifikan pada penelitian terhadap 60 penderita DM-2 terhadap 28 penderita tanpa diabetes melitus ( $p=0,001$ ) (Habib *et al*, 2009)

Selain variasi antar individu, perbedaan dan variasi konsentrasi plasma lipoprotein(a) juga terdapat pada antar etnik. Dikutip dari Christogianis (2010) bahwa pada populasi Afrika konsentrasi lipoprotein (a) lebih tinggi dibandingkan pada populasi Caucasian, Selain itupun praanalitik dan analitik seperti penyimpanan sampel, metoda pemeriksaan yang digunakan juga merupakan faktor yang mempengaruhi dalam memberikan hasil penelitian.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisis hasil penelitian dan pembahasan dapat dibuat kesimpulan:

1. Konsentrasi lipoprotein(a) pasien stroke iskemik di RS Dr. M. Jamil Padang rata-rata di atas batas normal nilai rujukan.
2. Terjadi peningkatan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus di RS. Dr. M. Jamil Padang dibandingkan nilai rujukan.
3. Terjadi peningkatan konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Jamil Padang dibandingkan nilai rujukan.
4. Terdapat perbedaan yang bermakna antara konsentrasi lipoprotein(a) pada pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus dan pasien stroke iskemik tanpa diabetes melitus di RS. Dr. M. Jamil Padang.

#### 7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak sehingga lebih dapat mewakili populasi penderita stroke iskemik dengan dan tanpa DM..
2. Perlu penelitian lebih lanjut disarankan penyeleksian sampel lebih baik.



3. Perlu penelitian lebih lanjut dan disarankan penelitian yang bersifat restropektif, untuk dapat menilai peran lipoprotein(a) dalam proses terjadinya gangguan kardiserebrovaskular.

## DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong VW, Kratzin H, Seidel D, 1989. Lipoprotein Lipoprotein(a): Structure and Metabolism. Diunduh dari: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg, tanggal 17 May 2010.
- Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JF, 1998. Management of dyslipidemia in adults. *American Family Physician*.
- American Diabetes Association, 2004. Management of Dyslipidemia in adult With Diabetes. *Diabetes Care* 27(suppl 1); 68-71.
- Adam JMF, 2005. 'Penatalaksanaan dislipidemia pada diabetes melitus dahulu sekarang dan dimasa akan datang'. Dalam: Naskah lengkap symposium nasional pengelolaan secara rasional dan terkini di bidang metabolic endokrin. Padang, bagian IPD FK UNAND, 1- 11.
- Adiels M, Bore'n J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, et al, 2005. Overproduction of VLDL<sub>1</sub> driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25; 1697-703.
- Antonios N, Silliman S, 2005. Diabetes Melitus and Strok. *Northeast Florida Medicine Spring*. Diunduh dari [www.DCMSonline.org](http://www.DCMSonline.org) .tanggal May, 7, 2010.
- Adams AP, 2007. 'Classification of strok, commonly used terms in cerebrovascular disease, and the pathophysiology of stroke'. In: Principles of Cerebrovascular Disease. McGraw-Hill Companies; pp 1-15.
- August E, Parker KH, Barahona M, 2007. A dynamical of lipoprotein metabolism. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69; 1233-54.
- American Diabetes Association, 2007. Diagnosis and Clacification of Diabetes Melitus. *Diabetes care* 30(Suppl 1); s42-47.
- AlBahrani A, Alkindi M, Marks E, AlYahya S, Shenkin A, 2007. Lipoprotein (a): an independent risk factor for ischemic heart disease that is dependent on triglycerides in subjects with type 2 diabetes melitus. *Lipids in Health and Disease* 6, 26; 1-5.
- ATP III Guidelines at-A Glance Quick Desk Reference, 2010. Diunduh dari <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>, tanggal Desember, 22, 2010.
- Baynes JW, Thorpe SR, 1999. Perspectives in diabetes. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48; 1-9.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P, 2002. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA* 287; 2570-81.
- Banerjee TK, Das SK, 2007. Epidemiology of strok in India. *Neurology Asia* 11; 1-4.
- Bellomo A, Mancinella M, Ettore E, Marigliano, 2007. Diabetes and metabolic syndrome. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 1; 61-7.
- Bener A, Zirie M, Daghsh MH, Al-Hamaq AOAA, Daradkeh G, Rikabi A, 2007. Lipids, lipoprotein (a) profile and HbA1c among Arabian type 2 diabetic patients. *Biomedical Research* 18, 2; 97-102.
- Dislipidemia dan Strok, 2010. *Bethesda Strok Centre*. Diunduh dari <http://www.strokbethesda.com> , diakses May,5, 2010.

- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC, 2004. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 109(suppl III); III2-III7.
- Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, Rader DJ, 2005. Lipoprotein (a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein (a). *J. Lipid Res* 46; 2681-91.
- Castellino FJ, Ploplis VA, 2005. Structure and function of plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* 93; 647-54.
- Cheng SWK, 2010. The relationship of lipoprotein(a) and atherosclerotic peripheralvascular disease. Diunduh dari: [http://www.hku.hk/rss/res\\_proj/65/65.htm.tgl](http://www.hku.hk/rss/res_proj/65/65.htm.tgl) 22 April.
- Christogiannis L, Milionis HJ, Elisaf M, 2010. Lipoprotein(a) and Stroke. *The Open Clinical Chemistry Journal*, 3; 38-43.
- de Almainda Holanda MM, Filizo RG, de Carvalho Costa MJ, de Andrade RVCL, da Silva JAG, 2004. Plasma lipoprotein (a) levels: a comparison between diabetic and nondiabetic patients with acute ischemic stroke. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 62(2-A); 233-36.
- Deb A, Caplice NM. 2004. Lipoprotein(a): New insight into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin. Cardiol* 27; 258-264.
- Eslami V, Sahraiani MA, Gheini MR, Motamedi M, Yazdani M, 2008. Impaired glucose metabolism in nondiabetic patients with acute stroke. *Iranian Journal of Neurology* 7, 23; 246-258.
- El-Hagracy RS, Kamal GM, Sabry IM, Saad AA, El Ezz NFA, Nasr HAR, 2010. Tissue Factor, Tissue Factor Pathway Inhibitor and Fator VII Activity in Cardiovascular Complicated Type 2 Diabetes Melitus. *Oman Medical Journal* 25; 173-8.
- Freedman DS, Dietz WH, Scinvansan SR, Berenson GS, 1999. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescent. *Pediatrics*, 103(6): 1173-1182.
- Fachir H, Setiawan B, 2005. Stres oksidatif dan nitrosatif pada berbagai faktor risiko stroke. *Berkala Ilmu Kedokteran* 37, 2; 94-99.
- Goldberg IJ, 2001. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *JCE & M* 86,3; 965-71.
- Grau AJ, Weimer C, Buggle F, Heinrich A, Goetler M, Neumaier S, 2001. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 32; 2559-66.
- Guyton AC, 2006. Insulin, glucagon, and diabetes melitus. In: *Textbook of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; pp 972-75.
- Gunarathne A, Patel JVP, Gammon B, Gill PS, Hughes EA, Lip GYH, 2009. Ischemic Stroke in South Asian. A review of the epidemiology, pathophysiology, and ethnicity-related clinical features. *Stroke* 40; e415-23.
- Higazi AR, Lavi E, Bdeir K, Ulrich AM, Jamieson DG, Rader DJ, et al, 1997. Defensin stimulates the binding of lipoprotein(a) to human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Blood* 89, 12; 4290-98.
- Hancock MA, Boffaz MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML, 2003. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein (a). *The Journal of Biological Chemistry* 278, 26; 2360-69.

- Habib SS, Aslam M, Hameed W, 2005. Gender differences in lipid and lipoprotein(a) profiles in healthy individual and patients with type 2 diabetes melitus. *Pak J Physiol*, 1;1-5.
- Habib SS, Aslam M, Ahmad shah AF, Naved AK, 2009. Lipoprotein (a) is associated with basal levels in patients with type 2 diabetes melitus. *Arg Brass Cardiol* 93, 1; 25-30.
- Immanuel S, 2007. Patogenesis dan Diagnosis Laboratorik Sindrom Metabolik. Dalam: Pendidikan Berkasinambungan Patologi Klinik. h; 1-15.
- Internet Stroke Centre at Washington University, 2010. Diunduh dari: <http://www.strokecentre.org/patients/stats.htm>, tanggal 13 Desember.
- Jialal I, 1998. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clinical Chemistry* 44, 8(B); 1827-32.
- James PT, 2004. Obesity: the wordwild epidemic. *Clin Dermatol* 22, 4; 276-280.
- Jenkins AB, Campbell LV, 2004. The genetics and pathophysiology of diabetes melitus type II. *J. Inherit. Metab. Dis.* 27; 331-47
- Jelinger PS, 2007. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clinical Cornerstone* 8 (Suppl 7); S30-S42.
- Jones GT, van Rij AM, Cole J, Williams MJA, Bateman EH, Marcovina SM, Deng M, McCormick SPA, 2007. Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clinical Chemistry* 53, 4; 679-85.
- Jama, 2009. Lipoprotein(a) concentration and the rsk of coronary heart disease, strok, and nonvascular mortality. Diunduh dari <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/4/412>.
- Jiang JT, Wu CP, Xu N, Zhang XG, 2009. Mechanisms and significance of lipoprotein(a) in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 8; 25-28.
- Khare KC, Raman PG, Bhatnagar AD, Bhavsar R, 2000. Serum Lipoprotein(a) levels in patients of diabetes melitus. *INT. J Diab. Dev. Countries*, 20; 79-83.
- Kumari SJ, Jayaram M, Vincent L, Venkatesh T, 2002. Serum lp(a) in diabetics with and without evidence of clinical nephrophaty-a preliminary study. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 17(1); 45-48.
- Kariadi SHKS, 2005. 'The new 'the lower the beter' approach in managing LDL-C level'. Dalam: Forum Diabetes Nasional III, PERKENI cabang Bandung, 123-25.
- Kullo LJ, Ballantyne CM, 2005. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin. Pro* 80, 2; 219-30.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al, 2005. Epidemiology of Ischemic stroke in patients with Diabetes. *Diabetes Care* 28; 355-59.
- Khan MI, Weinstock RS, 2007. 'Carbohydrates'. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21<sup>th</sup>ed. Elsevier, USA; pp. 189-192.
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM, 1990. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10; 240-45.
- La Rosa, Hunninghake D, Bush D, 1990. The cholesterol facts: a summary of evidence relating dietary facts, serum cholesterol and coronary heart disease. *Circulation*, 81: 1721-33.