PENILAIAN RATIO APO B /APO A1 PADA SUBJEK SINDROM METABOLIK DAN OBESITAS

T E S I S

YASMINE MASHABI

097111013 / PK

PROGRAM MAGISTER KLINIK – SPESIALIS ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA/ RSUP H. ADAM MALIK MEDAN

2013

PENILAIAN RATIO APO B /APO A1 PADA SUBJEK SINDROM METABOLIK DAN OBESITAS

T E S I S

Untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik di Bidang Patologi Klinik / M. Ked (Clin.Path) pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

YASMINE MASHABI

097111013 / PK

PROGRAM MAGISTER KLINIK - SPESIALIS ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA/ RSUP H. ADAM MALIK MEDAN
2013

Judul Penelitian	: Penilaian Rasio Apo B / Apo A1 Pada Subjek Sindrom Metabolik dan Obesitas
Nama Mahasiswa	: Yasmine Mashabi
Nomor Induk Mahasiswa	: 197111013
Program Magister	: Magister Kedokteran Klinik
Konsentrasi	: Patologi Klinik

Menyetujui

Komisi Pembimbing :

Prof .DR.dr.Ratna Akbari Ganie,SpPK-KH
Pembimbing I

DR.dr.Dharma Lindarto,SpPD-KEMD
Pembimbing II

Disahkan oleh:

Ketua Departemen Patologi Klinik FK-USU/RSUP H.Adam malik Medan	Ketua Program Studi Departemen Patologi Klinik FK-USU/ RSUP H.Adam malik Medan
Prof.dr.Adi Koesoema Aman,SpPK-KH	Prof.DR.dr.Ratna Akbari Ganie, SpPK-KH
NIP. 194910111979011001	NIP. 194807111979032001

Tanggal lulus : 24 April 2013

Telah diuji pada

Tanggal : 24 April 2013

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof.dr.Adi Koesoema Aman,SpPK-KH (.....)

Anggota : 1. Prof .DR.dr.Ratna Akbari Ganie,SpPK-KH (.....)

2, DR.dr.Dharma Lindarto,SpPD-KEMD (.....)

3. Prof.dr.Burhanuddin Nasution, SpPK-KN (.....)

Tanggal Lulus : 24 April 2013

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT yang menjadi sumber segala kehidupan dan ilmu pengetahuan di seluruh alam semesta ini. Hanya karena ridho, rahmat dan karuniaNya, sehingga saya dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Sumatera Utara dan dapat menyelesaikan Karya tulis (tesis) yang berjudul Penilaian Rasio ApoB / ApoA1 Pada Subjek Sindrom Metabolik dan Obesitas, Tulisan ini dibuat sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik di bidang Ilmu Patologi Klinik / M.Ked (Clin. Path) pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Selama saya mengikuti pendidikan dan proses penyelesaian penelitian untuk karya tulis ini, saya telah banyak mendapat bimbingan, petunjuk, bantuan dan pengarahan serta dorongan baik moril dan materil dari berbagai pihak sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan dan karya tulis ini. Untuk itu perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang tiada terhingga kepada :

1. **Yth, Prof. Dr. Adi Koesoema Aman, SpPK-KH, FISH** sebagai Ketua Departemen Patologi Klinik yang memberikan kesempatan kepada saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik serta beliau juga telah banyak membimbing, mengarahkan dan memotivasi saya sejak awal pendidikan sampai selesai..
2. **Yth, Prof.DR.Dr Ratna Akbari Ganie, SpPK-KH, FISH** sebagai pembimbing dan Ketua Program Studi di Departemen Patologi Klinik

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Dimana beliau telah banyak memberikan bimbingan, petunjuk, pengarahan, bantuan dan dorongan moril selama dalam masa pendidikan, proses penyusunan, sampai selesainya tesis ini. Beliau juga yang senantiasa tidak henti-hentinya memberi semangat dan memberi kemudahan seluas-luasnya kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan dalam melaksanakan penelitian ini sampai selesai dan juga penulis rasakan benar-benar dengan tulus membantu penulis menyelesaikan penelitian dan karya tulis ini, hanya doa yang dapat penulis berikan semoga kiranya Allah SWT memberikan kesehatan dan membalas kebaikan beliau serta keluarga dengan surga-Nya.

3. **Yth**, **DR.dr. Dharma Lindarto, SpPD-KEMD**, pembimbing II dari Departmen Penyakit Dalam FK-USU/RSUP Hj Adam Malik Medan, yang sudah memberikan banyak bimbingan, petunjuk, pengarahan dan bantuan mulai dari penyusunan proposal, selama dilaksanakan penelitian sampai selesainya tesis ini.
4. **Yth, Prof. Dr. Herman Hariman, PhD, SpPK-KH, FISH**, selaku Sekretaris Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang memberikan bimbingan, pengarahan dan masukan selama saya mulai pendidikan sampai menyelesaikan penulisan tesis ini.
5. **Yth, Dr. Ricke Loesnihari SpPK-K** selaku ,Sekretaris Program Studi di Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, yang telah banyak membimbing, mengarahkan dan memotivasi sejak awal pendidikan dan menyelesaikannya.

6. **Yth, Prof. Dr. Burhanuddin Nasution, SpPK-KN, FISH**, yang banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama pendidikan dan menyelesaikan penulisan tesis ini
7. **Yth, Prof. Dr. Iman Sukiman, SpPK-KH, FISH, Dr. R. Ardjuna M Burhan, DMM, SpPK-K (Alm), Dr. Muzahar, DMM, SpPK-K, Dr. Zulfikar Lubis, SpPK-K, dr. Tapisari Tambunan, SpPK-KH, Dr. Ozar Sanuddin SpPK-K, Dr Nelly Elfrida SpPK, Dr. Farida Siregar, SpPK, Dr. Ulfah Mahidin, SpPK, Dr. Chairul Rahmah, SpPK, dan Dr. Lina spPK** semuanya guru-guru saya yang telah banyak memberikan petunjuk, arahan selama saya mengikuti pendidikan Spesialis Patologi Klinik dan selama penyelesaian tesis ini. Hormat dan terimakasih saya ucapkan kepada Ibu **Eliyana Ginting** dan **Yanti**, yang banyak membantu dalam urusan administrasi dibagian Patologi Klinik.
8. **Yth, Dr. Arlinda Sari Wahyuni, MKes**, yang telah memberikan bimbingan, arahan dan bimbingan di bidang statistik selama saya memulai penelitian sampai selesainya tesis saya, terimakasih banyak saya ucapkan.
9. Ucapan terimakasih juga saya ucapkan kepada seluruh teman-teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, para analis dan pegawai, serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas bantuan dan kerja sama yang diberikan kepada saya, sejak mulai pendidikan dan selesainya tesis ini. Khususnya kepada teman-teman grup Serologi terima kasih atas dukungan serta masa-masa indah yang pernah kita jalani

bersama. Kepada kak Triana, Amie, Nindia, kak tutut, dan bang BDS terima kasih atas saran-sarannya, serta sudah menjadi teman diskusi yang baik selama penulisan tesis ini.

10. Hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Rektor Universitas Sumatera Utara, Direktur rumah Sakit umum Pusat H. Adam Malik yang telah memberikan kesempatan dan menerima saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.
11. Terimakasih serta cinta yang tak terhingga saya sampaikan kepada ayahanda **Dr. H. Azis Mashabi, SpP** dan ibunda **Alm Hj. Asriani Ramli** yang telah membesarkan, mendidik serta memberikan dorongan moril dan materil serta cintanya kepada ananda selama ini. Tanpa beliau berdua mungkin ananda tidak dapat menjadi seperti ini. Tidak ada satu kata pun yang dapat mewakili perasaan ananda atas cinta dan kasih sayang kalian berdua. Semoga kalian berdua selalu dalam lindungan Allah SWT. Untuk mama istirahatlah dengan tenang, ananda akan berusaha menjadi anak yang membanggakan untuk mama. Selain itu terima kasih juga saya ucapkan untuk mertua saya **Simson Sinuhaji** dan **Nursyam Lubis**, terima kasih atas dukungannya selama saya menjalani pendidikan
12. Begitu juga ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Abang dan adik saya, **Ahmad Reza,SE, Shausan,SP, Meysarah,STK, dan Zulfikar** serta ipar saya, **Rachmawaty,SE, Andri Kurniawan,STP, Wahyu Budi Hanggono,** yang memberikan dorongan, bantuan moril dan materil kepada saya dan keluarga.

13. Akhirnya terimakasih yang tiada terhingga saya sampaikan kepada suami saya **Feri Ilham Sinuhaji, SH** yang telah mendampingi saya dengan penuh pengertian, perhatian, memberikan motivasi dan pengorbanan selama saya mengikuti pendidikan sampai saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Juga untuk anak-anakku yang tersayang **Shan Muhammad Akhtar, Muhammad Arfani, Aiman Zarfani, Shelma Safina, Adja Salsabila Azzahra, Zaina dan Muhammad Shiddiq Umar Hanggono** bunda sayang dan kangen dengan kalian.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua. Dan semoga Allah Swt memberkati kita semua.

Medan, Februari 2012

Penulis,

Dr. Yasmine Mashabi

DAFTAR ISI

Lembar Persetujuan Pembimbing..... i
UcapanTerima Kasih..... iii
Daftar Isi viii
Daftar Tabel..... xi
Daftar Gambar xii
Daftar Lampiran xiii
Daftar Singkatan xiv
Abstrak..... xv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang 1
1.2. Perumusan Masalah 5
1.3. Hipotesa Penelitian 5
1.4. Tujuan Penelitian 5
1.4.1. Tujuan umum..... 5
1.4.2. Tujuan Khusus..... 5
1.5. Manfaat Penelitian..... 6
1.5.1. Di bidang penelitian..... 6
1.5.2. Di bidang Akademik..... 6
1.5.3. Untuk Peneliti..... 6
1.5.4. Untuk Masyarakat..... 6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid dan Lipoprotein……..……... 7
2.1.1. Apolipoprotein..……. 8
2.1.1.1. Apolipoprotein B……..……. 8
2.1.1.2. Metabolisme Apolipoprotein B ……. 10
2.1.1.3. Apolipoprotein A-I……..……..…… 12
2.1.1.4. Metabolisme Apolipoprotein A-I……..…… 13
2.1.1.5 Ratio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-I…….. 14

2.1.1.6 Pengukuran Kadar Apolipoprotein B dan Apolipoprotein A-I……..……...…. 16
2.1.2. Lipid dan penyakit kardiovaskuler…….……..…… 18
2.2. Sindrom Metabolik…….……... 18
. 2.2.1. Definisi…….……... 20
2.2.2. Epidemiologi……..…… 22
2.2.3. Patofisiologi……..…….. 22
2.2.3.1. Pengaruh Resistensi Insulin pada SM……...…. 23
2.2.3.2 Pengaruh Obesitas pada SM…….…… 25
2.2.3.3. Dislipidemi Aterogenik…….……. 28
2.2.4. Sindrom Metabolik dan penyakit kardiovaskuler…….. 29
2.2.5. Kerangka Konsep……..…. 30

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian……..…. 31
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian……...…. 31
3.3. Populasi penelitian…….……...…. 31
3.4. Perkiraan Besar Sampel…….…… 32
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi……..……... 33
3.5.1. Kriteria Inklusi…….. 33
3.5.2. Kriteria Eksklusi…….. 33
3.6. Ethical Clearance dan Informed Consent..... 34
3.7. Bahan dan Cara Kerja…….……...…. 34
3.7.1. Bahan yang diperlukan……..... 34
3.7.2. Anamnese dan Pemeriksaan Fisik……..... 34
3.7.3. Pengambilan dan pengolahan sampel…….…… 36
3.7.4. Pemeriksaan laboratorium…….……. 36
3.7.4.1. Pemeriksaan Kadar Gula Darah…….…… 36
3.7.4.2. Pemeriksaan Trigliserida…….……. 37
3.7.4.3. Pemeriksaan HDL-C..... 38
3.7.4.4. Pemeriksaan Apolipoprotein B..... 39

3.7.4.5. Pemeriksaan Apolipoprotein A-I..... 40
3.7.5. Pemantapan kualitas..... 41
3.7.6. Hasil Pemantapan kualitas..... 41
3.7.6.1. Kalibrasi Pemantapan Kualitas Laboratorium.....
3.7.6.2. Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo B dan Apo A-I..... 41
3.7.7. Alur Penelitian..... 43
3.8. Batasan Operasional..... 45
3.9. Analisa Data Statistik..... 46
. 47

BAB 4 HASIL

4.1. Data demografi berdasarkan Jenis Kelamin pada kelompok SM… 48
4.2. Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kelompok SM dan Obesitas 49
4.3. Hubungan Masing-Masing Komponen SM dengan ApoA1, ApoB dan Rasio ApoB/ApoA1……..… 51
4.3. Karakteristik subjek dengan Rasio apoB/apoA1 kategori resiko kardiovaskular……..…… 52

BAB 5 PEMBAHASAN……. 53

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan…… 58
6.2 Saran……..…. 58

BAB 7 RINGKASAN……..…….. 59
Daftar Pustaka……..…… 64
Lampiran

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Pembagian Lipoprotein Utama…….....	7
Tabel 2.2	Sinonim Metabolik Sindrom……..…	20
Tabel 2.3	Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik……..….	21
Tabel 2.4	Klasifikasi IMT…….	26
Tabel 2.5	Kriteria ukuran pinggang berrdasarkan etnis……..	26
Tabel 2.6	Rasio Lingkar perut dan pinggul……..……	27
Tabel 3.1	Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo B.....	44
Tabel 3.2	Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo A-1.....	44
Tabel 4.1	Data demografi berdasarkan Jenis Kelamin pada kelompok sindrom metabolik …….....	48
Tabel 4.2	Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok…..…	49
Tabel 4.3	Hubungan Masing-Masing .Komponen Sindrom Metabolik dengan ApoA1, ApoB dan Rasio ApoB/ApoA1……..…..	51
Tabel 4.4	Karakteristik subjek dengan Rasio apoB/apoA1 kategori resi kardiovaskular…….	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Transport lipid exogen dan endogen……..	12
Gambar 2.2	Transport balik kolesterol……	13
Gambar 2.3	Resiko MI dalam hubungannya dengan rasio ApoB /Apo A-I……	14
Gambar 2.4	Peningkatan efek FFA pada jaringan lain……	24
Gambar 2.5	Patofisiologi gangguan pada SM……...	24
Gambar 2.6	Faktor yang mempengaruhi akumulasi dari masa jaringan adipose……	27
Gambar 3.1	Hasil Kalibrasi pada assay control Apo B ……	42
Gambar 3.2	Hasil Kalibrasi pada assay control Apo A-I……..	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembaran Penjelasan Kepada Calon Subjek Penelitian
Lampiran 2 Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan
Lampiran 3 Status Pasien
Lampiran 4 Surat persetujuan komite etik penelitian bidang kesehatan FK - USU
Lampiran 5 Data Penelitian
Lampiran 6 Kurva Kalibrasi
Lampiran 7 Tabel Quality Control
Lampiran 8 Daftar Riwayat Hidup

DAFTAR SINGKATAN

Apo A-I	: Apolipoprotein A-I
Apo B	: Apolipoprotein B
ACE	: The American Association of Clinical Endocrinology
AMORIS	: Apolipoprotein-Related Mortality Risk
AHA/NHLBI	: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
CETP	: Cholesterol Ester Transfer Protein
DM type 2	: Diabetes Melitus tipe 2
EGIR	: European Group for Study of Insulin Resistance
FFA	: Free Fatty Acid (Asam Lemak Bebas)
GLUT	: Glucose Transporter
GDP	: Gula Darah Puasa
HDL-C	: High Density Lipoprotein Cholesterol
IMT	: Indeks Masa Tubuh
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
IR	: Insulin Resisten
IDF	: International Diabetes Federation
IGT	: Insulin Glucose Tolerance
IFG	: Insulin Fasting Glucose
LDL-C	: Low Density Lipoprotein Cholesterol
LCAT	: Lecithin-Cholesterol AcylTransferase
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
PKV	: Penyakit Kardio Vaskuler
SM	: Sindrom Metabolik
TC	: Kolesterol Total
TG	: Trigliserida
TD	: Tekanan Darah
WHR	: Waist Hip Ratio

PENILAIAN RATIO APO B /APO A1 PADA SUBJEK DENGAN SINDROM METABOLIK DAN OBESITAS

Yasmine Mashabi,(1) ,Ratna Akbari Ganie,(1), Dharma Lindarto,(2)

[1]Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan
[2] Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Endokrinologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan

INTISARI

Latar Belakang : Sindrom Metabolik (SM) merupakan suatu kumpulan gangguan metabolisme dan klinis yang ditandai oleh adanya penurunan HDL-C, peningkatan trigliserida (TG), gula darah yang tinggi, resistensi insulin, obesitas, dan hipertensi. Jika kita mengukur baik apo B dan apo A-I dan mengekspresikan mereka sebagai rasio apoB/apoA-I, kita mendapatkan penanda risiko kardiovaskular yang kuat. Dengan menggabungkan kedua penanda dalam rasio, kita mendapatkan sinergi dan peningkatan daya prediksi.
Objektif : Untuk mengetahui sejauh mana perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas
Metode : Penelitian ini dilakukan secara potong lintang pada 23 orang penderita SM dan 23 orang obesitas sebagai kelompok kontrol periode Oktober 2012 sampai dengan April 2013, dengan menggunakan kriteria IDF 2005 untuk mengetahui sejauh mana perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas.
Hasil : Nilai rata-rata rasio apoB/apoA1 pada kelompok SM meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok obesitas (0.85 ± 0.2),(0.67 ± 0.16), (p=0.02). HDL berkorelasi positif dengan apoA1 (*r* =0.457; P=0.001),tapi berkorelasi negatif dengan apoB (*r* = -456; P=0.001)dan rasio apoB/apoA1 (*r*= - 0.576; P=0.001). TG berkorelasi positif dengan Apo B (*r* = 0.441; P=0.001) dan dengan rasio apoB/apoA1 dengan (*r* = 0.359; P=0.014)
Kesimpulan : Didapatkan perbedaan bermakna antara rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas. Terdapat hubungan antara TG dan HDL dengan rasio apoB/apoA-I
Keyword : Apolipoprotein, apoB/apoA-I ratio, Sindrom Metabolik, Obesitas

RATIO APO B/APO A1 ON SUBJECT WITH METABOLIC SYNDROME AND OBESITY

Yasmine Mashabi,[1] ,Ratna Akbari Ganie,[1], Dharma Lindarto,[2]

([1]) Department of Clinical Pathology, School of Medicine, University of Sumatera Utara/ H.Adam Malik Medan Hospital
([2]) Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Sumatera Utara/ H.Adam Malik Medan Hospital

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a group of metabolic disorders and clinical stage characterized by the presence decreased HDL cholesterol, increased triglycerides, high blood sugar, insulin resistance, obesity, and hypertension. If we measure both apo B and apo A-I and express them as a ratio of apoB/apoA-I, we get a strong cardiovascular risk markers. By combining both markers in the ratio, we get the synergies and increased power prediction. This research aims to know the extent to which differences ratio of apoB/apoA-I in metabolic syndrome than obesity group.
Objective : This research aims to know the differences of apoB/apoA-I ratio in metS group compared with obesity group
Methods: This cross sectional study was conducted in 23 people with metS and 23 obese people as the control group from October 2012 to April 2013, using the criteria of IDF 2005, in Department Internal Medicine division of Endocrinology FK USU / Dr H. Adam Malik Medan.
Results: The mean levels of apoB/apoA1 ratio in MetS group significantly higher compared to the obesity group(0.85 ± 0.2), (0.67 ± 0.16), respectively (p = 0.02). HDL have positive correlation with apoA1 (r = 0.457; P = 0.001), but have negative correlation with apoB (r =-456; P = 0.001) and apoB/apoA1 ratio (r =-0.576; P = 0.001). TG have positive correlation with Apo B (r = 0.441;P = 0.001) and with apoB/apoA1 ratio (r = 0.359; P = 0.014)
Conclusion: There was significant differences between the ratio of apoB/apoA-I ratio between metS group compared with obesity group. There is correlation between TG and HDL levels with the apoB/apoA-I ratio.
Key word :. Apolipoprotein Ratio of apoB/apoA,-I, metabolic syndrome, obesity

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Apolipoprotein atau apoprotein dikenal sebagai gugus protein pada lipoprotein.[1]

Fungsi apolipoprotein ini adalah mentransport lemak ke dalam darah. Karena lemak tidak larut dalam air, maka cara pengangkutannya didalam darah yang berbahan dasar air, lemak ini akan diikat oleh suatu protein yang kemudian membentuk suatu komplek yang disebut lipoprotein yang dapat bercampur dengan air.[1]

Ada lima kelompok utama lipoprotein yang penting dalam diagnosa klinis yang berhasil diketahui yaitu, kilomikron, very-low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL).[2]

Apolipoprotein terdiri dari apolipoprotein A-I, A-II, B, C-I, C-II, dan E. Apolipoprotein B (apoB), menunjukkan struktur protein untuk partikel atherogenik, VLDL, IDL,LDL, small dense LDL (sdLDL). Sedangkan apo A-I adalah protein struktural utama untuk HDL, dan mencerminkan sisi atheroprotektif metabolisme lipid. Kedua apolipoprotein tersebut juga dapat mengindikasikan resiko kardiovaskuler (KV) lebih akurat daripada LDL-C dan lipid lain. Rasio apoB/apoA-I telah terbukti sangat terkait dengan resiko infark miokard (MI), stroke dan manifestasi penyakit kardiovaskular lain.[3,4,5,6]

Pada tahun 2004 peneliti yang terlibat dengan INTERHEART Study meneliti satu strategi analisis baru, data INTERHEART menyatakan bahwa rasio apolipoprotein B (apoB) dan apolipoprotein A-I (apoA-I) unggul dari rasio kolesterol total (TC) dan high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) sebagai satu ukuran risiko serangan jantung. Sehingga penilaian apoB dan apo A-I dapat menggantikan pengukuran lipid standar.[7,8,9,10]

Adanya peningkatan terhadap penanganan penyakit kardiovaskuler pada dua dekade terakhir ini telah berbuah pada penurunan mortalitasnya. Namun, belakangan ini terlihat adanya kecenderungan mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler yang kembali meningkat. Alasan yang paling rasional untuk menjelaskan perubahan fenomena epidemiologi dari penyakit kardiovaskuler ini adalah adanya peningkatan keadaan yang dikenal sebagai sindrom metabolik (SM), yaitu suatu kumpulan gangguan metabolisme dan klinis yang ditandai oleh adanya penurunan HDL kolesterol, peningkatan trigliserida, gula darah yang tinggi, resistensi insulin, obesitas, dan hipertensi.[11,12,13,14]

Sindrom metabolik (SM) diprediksi menyebabkan kenaikan 2 kali lipat resiko terjadinya penyakit jantung dan 5 kali lipat resiko terjadinya diabetes mellitus (DM) type 2. Dua faktor risiko utama perkembangan sindrom metabolik terlepas dari faktor genetik adalah kelebihan berat badan atau obesitas serta tidak adanya aktivitas.[15,16,17] Hal ini mengacu pada perubahan pola penyakit dalam suatu negara dari penyakit yang didominasi oleh penyakit menular menjadi penyakit degeneratif.[18,19,20]

Walaupun patofisiologi yang mendasari terjadinya SM masih belum jelas, tapi resistensi insulin dan obesitas diduga merupakan patogenesis dari kelainan ini.[11,12,13,14]

Secara global insiden SM meningkat dengan cepat, berdasarkan data epidemiologi, prevalensi SM di dunia adalah 20-25%. Penelitian Soegondo (2004) menunjukkan bahwa kategori Indeks Masa Tubuh (IMT) obesitas >25 kg/m^2 lebih cocok diterapkan pada orang Indonesia. Dari hasil penelitiannya didapat prevalensi SM di Indonesia adalah 13,13%. Penelitiannya yang lain, dilakukan di Depok (2001) didapati prevalensi SM sebesar 25,7% pada pria dan 25% pada wanita serta tidak menutup kemungkinan prevalensi ini akan terus meningkat.[9,21,22,23] Penelitian SM pada orang dewasa juga pernah dilakukan di Surabaya oleh (Tjokroprawiro dkk) dengan menggunakan kriteria ATP III didapatkan prevalensi sebesar 34%.[18]

Beberapa studi epidemiologi dan prospektif menunjukkan bahwa rasio ApoB /Apo A-I merupakan faktor resiko yang penting untuk *coronary hearth disease* (CHD). Pada *Apolipoprotein-Related Mortality Risk* (AMORIS) suatu studi perspektif yang dilakukan pada 175.000 sampel pria dan wanita, selama 98 bulan di Swedia. Rasio ApoB/ApoA-I mempunyai hubungan yang kuat dengan resiko CHD dibandingkan dengan lipid rasio lainnya termasuk TC / HDL-C, LDL-C / HDL- C atau Non HDL-C / HDL-C.[5]

Studi lainnya yang juga membandingkan rasio antara apoB/apoA-I dengan lipid lainnya yaitu Wallenfeldt K et al (2004) di Swedia, meneliti tentang rasio apoB/apoA-I dalam hubungannya dengan SM dan perubahan pada penebalan di arteri carotid intima media, selama 3 tahun pada pasien

laki-laki usia pertengahan. Dari hasil penelitiannya didapatkan peningkatan signifikan rasio apoB/apoA-I pada masing-masing komponen SM.[24]

Rasio apoB/apoA-I juga diteliti oleh *Lind L et al* (2006) di Swedia pada laki-laki usia pertengahan dan dia membuat hipotesa bahwa rasio apoB/apoA-I merupakan marker ideal untuk gangguan lipid dan berhubungan dengan insulin resisten (IR) dan SM.[25]

Studi Prospektif lainnya seperti INTERHEART, MONICA/KORA dan Quebec Cardiovascular Study juga menegaskan bahwa rasio ApoB/ApoA-I merupakan faktor resiko independent dan unggul untuk beberapa faktor resiko konvensional.[8,9,26,27]

Mattsson et al (2010) menggunakan data prospektif dari resiko kardiovaskuler pada Young Finn studi, didapatkan pada umur 24 – 39 tahun nilai ApoB meningkat sementara nilai apoA-I menurun, pada kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas. Juga ditemukan peningkatan yang signifikan dari rasio ApoB/ApoA-I pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas ($P \leq 0{,}002$).[28]

Sehubungan data-data diatas sampai saat ini, studi tentang penilaian rasio ApoB/ApoA-I pada kelompok SM terutama yang menggunakan kriteria IDF belum pernah di teliti di Indonesia, terutama di Medan oleh karena itu penulis tertarik untuk meneliti rasio ApoB/ApoA-I ini.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, didapatkan perumusan masalah sebagai berikut: Apakah ada perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok sindroma metabolik dibandingkan dengan kelompok obesitas.

1.3. Hipotesa penelitian

Ada perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok sindrom metabolik dibandingkan dengan kelompok obesitas

1.4. Tujuan penelitian

1.4.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas.

1.4.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui nilai apolipoprotein A-I dan nilai apolipoprotein B pada kelompok SM dan kelompok obesitas
2. Menilai karakteristik antara kelompok SM dengan kelompok obesitas
3. Mengetahui kemungkinan adanya hubungan variabel SM dengan rasio apoB/apoA-I

1.5. Manfaat penelitian

1.5.1 Di bidang penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data dasar tentang hubungan rasio ApoB/ApoA-I dengan kelompok sindrom metabolik dan kelompok obesitas di kota Medan, sehingga dapat dipakai pada penelitian selanjutnya.

1.5.2 Di bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai rasio apoB/apoA-I pada kelompok sindrom metabolik dan obesitas.

1.5.3. Untuk peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai sarana untuk melatih cara berfikir dan membuat suatu penelitian berdasarkan metodologi yang baik dan benar dalam proses pendidikan.

1.5.4. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini di harapkan dapat memberikan informasi ke masyarakat mengenai manfaat pemeriksaan rasio apo B/apoA-I pada penderita sindrom metabolik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. LIPID DAN LIPOPROTEIN

Lipoprotein merupakan suatu makrosomal berbentuk bola, bagian dalamnya terdiri dari trigliserida dan kolesterol ester, yang dikelilingi oleh bagian permukaan yang bersifat polar yaitu fosfolipid, kolesterol bebas dan apolipoprotein.[1]

Lemak (fat) yang diserap dari makanan dan yang di sintesa di hati dan jarinan adiposa harus di angkut ke berbagai jaringan dan organ untuk di gunakan dan disimpan. Karena lipid tidak larut dalam air, cara pengangkutannya dalam plasma yang berbahan dasar air akan dipecahkan dengan cara menggabungkan lipid non polar (triasilgliserol dan ester kolesteril) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) dan protein untuk menghasilkan lipoprotein yang dapat bercampur dengan air.[1,2,29,30]

Tabel. 2.1 Pembagian Lipoprotein Utama.[2]

MAJOR LIPOPROTEIN CLASSES						
LIPOPROTEIN	DENSITY g/ml [a]	SIZE, nm[b]	ELECTROPHORETIC MOBILITY[c]	APOLIPOPROTEINS Major	other	OTHER CONSTITUENT
Chylomicrons	0.930	75–1200	Origin	ApoB48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinyl esters
Chylomicron remnants	0.930–1.006	30–80	Slow pre-β	ApoB48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinyl esters
VLDL	0.930–1.006	30–80	Pre-β	ApoB100	E,A-I,A-II,AV,CI,CII,CIII	Vitamin E
IDL	1.006–1.019	25–35	Slow pre-β	ApoB100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamin E
LDL	1.019–1.063	18–25	β	ApoB100	A-II, A-IV, E, C-III	Vitamin E
HDL	1.063–1.210	5–12	α	ApoA-I	Apo(a)	LCAT,CETP,
Lp(a)	1.050–1.120	25	Pre-β	ApoB100		paraoxonase

Note: seluruh kelas lipoprotein mengandung fosfolipid, kolesterol esterifikasi dan tanpa esterifikasi dan trigliserida untuk berbagai tingkat

a. Densitas dari partikel ditentukan dengan ultrasentrifuge.

b. Ukuran partikel di ukur menggunakan elektroforesis gel.

c. Mobilitas elektroforesis partikel pada elektrofores gel agarosa mencerminkan ukuran dan muatan permukaan partikel dengan β menjadi posisi dari LDL dan α menjadi posisi dari HDL

VLDL, very low density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein A; LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; CETP, cholesteryl ester transfer protein.

2.1.1. APOLIPOPROTEIN

Gugus protein pada lipoprotein yang dikenal sebagai apolipoprotein atau apoprotein.[1,30,31]

Fungsi apolipoprotein berbeda-beda diantaranya (1) membentuk struktur lipoprotein untuk pengangkutan dan redistribusi lemak di dalam darah. (2) untuk sintesa dan katabolisme lipoprotein,(3) sebagai aktivator dan kofaktor enzim yang terlibat dalam metabolisme lemak / lipoprotein, (4) sebagai petanda agar dapat dikenali dan ditangkap oleh reseptor sel untuk pengambilan lipoprotein oleh sel. [30]

2.1.1.1 Apolipoprotein B (ApoB)

Apolipoprotein B (apoB) merupakan apoprotein yang terbesar dalam fraksi VLDL dan dapat dikatakan bahwa seluruh apoprotein dalam LDL adalah apoB. Mempunyai berat molekul antara 8000-240.000. ApoB, menunjukkan struktural protein untuk partikel atherogenik lipoprotein VLDL,

IDL, LDL dan small dense LDL, dan bertanggung jawab untuk transport lipid dari hati dan usus ke jaringan perifer.[2,32,33]

Apolipoprotein B terdiri dari apo B-48 dan apo B-100. ApoB-48 di sintesa di usus kecil dan penting untuk penyerapan lipid di dalam usus. ApoB-48 ini ada dalam kilomikron dan kilomikron remnant. Sedangkan ApoB-100 disintesa di hati dan ditemukan dalam IDL dan LDL setelah penghapusan apo A, E dan C. Jadi apolipoprotein B-100 terdiri dari VLDL, *intermediate-density lipoprotein* (IDL) dan LDL.[1]

Dalam perjalanannya VLDL di metabolisme oleh enzim lipoprotein lipase menjadi LDL. Setiap partikel lipoprotein mengandung 1 molekul apo B. Karena itu total apo B jumlahnya sesuai dengan jumlah total partikel atherogenik, dan menunjukkan potensi aterogenik dari seluruh fraksi lipoprotein.[1,33]

Dari penelitian terbukti bahwa apoB-100 merupakan prediktor PJK yang lebih baik, serta akan memberi tambahan pada pemeriksaan lipid dan lipoprotein yang sangat penting untuk diagnosis. Kelebihan produksi apoB akan menyebabkan peningkatan partikel sdLDL, dimana kebanyakan partikel aterogenik menyebabkan LDL mudah teroksidasi, sehingga menimbulkan respon inflamasi dan pertumbuhan plak.[33,34,35]

Apo B dapat meningkat pada keadaan anoreksia, sindroma cushing, stress, diabetes, penyakit hati, kehamilan, kerusakan ginjal, hiperkolesterenemia, defek reseptor LDL, obstruksi empedu, dan nefrotik sindrom. Nilai apo B menurun pada malnutrisi, anemia kronik, hipertiroid,

,penyakit hati, α-β-lipoproteinemia, sepsis, dan penggunaan kontrasepsi yang mengandung estrogen.[36]

Partikel yang mengandung apo B seperti VLDL dan IDL, juga dapat meningkatkan resiko aterotrombosis dengan menghambat sistem fibrinolitik dan merangsang produksi sitokin serta reaksi inflamasi.[33]

2.1.1.2. Metabolisme Apolipoprotein B

Metabolisme apolipoprotein B pada dasarnya terbagi atas :

1. Transport lipid eksogen

   Kolesterol dan *fatty acid* yang masuk kedalam tubuh lewat asupan makanan akan diserap di usus dimana mereka akan dirubah menjadi kolesterol dan trigliserida. Kedua zat ini kemudian dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron (mengandung apo B-48). Kilomikron yang baru terbentuk (nascent kilomikron) mengandung apo A-I dan apo A-II dalam jumlah yang banyak dan akan dipindahkan ke HDL segera setelah masuk ke sirkulasi.[2,32,37]

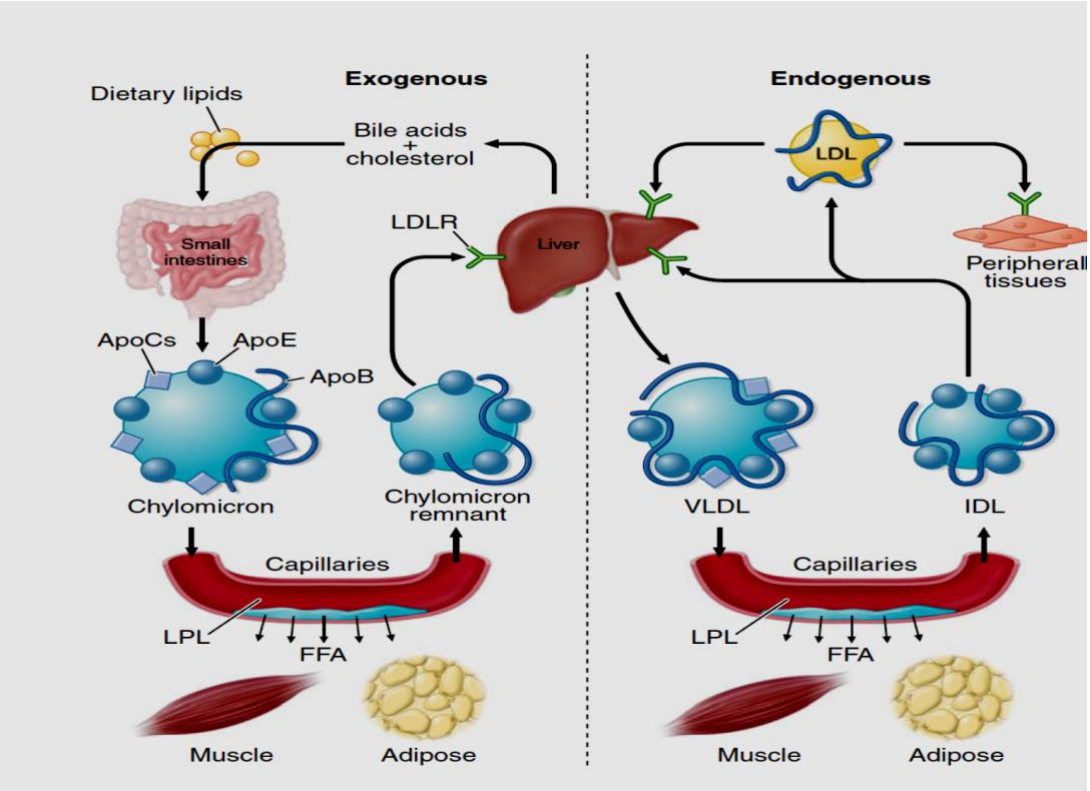
   Kemudian TG dalam kilomikron tadi akan dipecah menjadi sisa kilomikron (kilomikron remnant) dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang melekat pada permukaan dinding endotel kapiler dari otot dan jaringan lemak.[2]

   Asam lemak bebas bebas akan masuk ke jaringan lemak atau sel otot untuk di ubah menjadi TG kembali sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnant akan dimetabolisme di hati dan menghasilkan

kolesterol bebas. Sebagian besar kolesterol di ubah menjadi asam empedu dan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu. apo B-48 tidak dikenali oleh reseptor hati, namun reseptor spesifik apo B-48 telah ditemukan, diekspresikan oleh makrofag, menunjukkan mekanisme yang memungkinkan terjadinya hiperapolipoprotein B, dan menyebabkan tejadinya aterosklerosis. Hampir semua kilomikron tidak ditemukan di peredaran darah dalam waktu 12 jam setelah makan lemak.[2,32,37]

2. Transport lipid endogen

Pembentukan TG dihati akan meningkat apabila makanan sehari-hari mengandung karbohidrat yang berlebihan. Hati merubah karbohidrat menjadi asam lemak kemudian membentuk TG. TG akan dibawa melalui aliran darah dalam bentuk VLDL, yang mengandung apo B-100 dan apo CI, C-II, C-III, dan E. Apo C-II berfungsi sebagai kofaktor untuk LPL, yang menghidrolisis banyak trigliserida dalam VLDL. Kemudian VLDL akan dimetabolisme oleh enzim LPL menjadi IDL, kemudian menjadi LDL yang kaya akan kolesterol. Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepas ke darah dan akan berikatan pertama kali dengan HDL. HDL bertugas membuang kelebihan kolesterol dari dalam tubuh.[2,32,37]



Gambar 2.1. Transport lipid exogen dan endogen. [37]

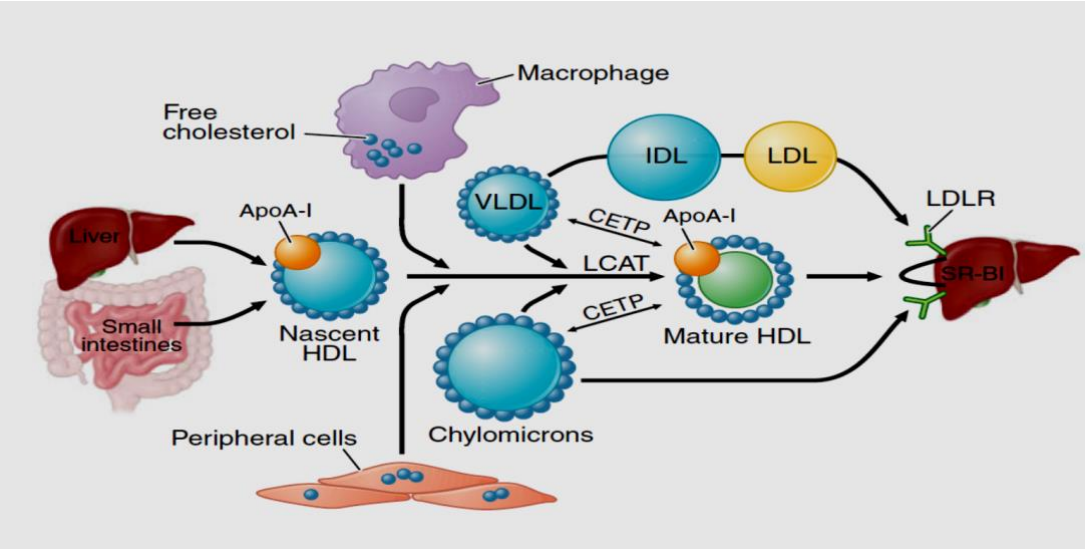
2.1.1.3. Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I (apo A-I) merupakan protein struktural yang utama dan terbesar dari fraksi HDL dan mencerminkan sisi atheroprotektif metabolism lipid. Berat molekulnya adalah 28.000 sedangkan aktivitasnya mengkatalisir kerja dari Lecithin: Cholesterol Acyl Transferase (LCAT), yaitu enzim untuk esterifikasi kolesterol bebas.,. ApoA-I diproduksi di hati dan usus dan bertanggung jawab untuk memulai transport kolesterol balik, dimana kelebihan kolesterol di dalam jaringan perifer akan dibawa kembali ke hati untuk di ekskresi serta apoA-I ini juga menunjukkan adanya efek anti inflamasi dan anti oksidan.[33,38]

Kadar apo A-I meningkat pada kehamilan, penyakit hati, dan penggunaan pil kontrasepsi yang mengandung estrogen. Kadarnya menurun pada hypo-α-lipoprotein (mis: Tangier disease), kolestasis, sepsis, aterosklerosis.[36]

2.1.1.4. Metabolisme Apolipoprotein A-I (ApoA-I)

Apolipoprotein A-I bertanggung jawab terhadap transport balik kolesterol. Jalur ini membawa kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati untuk dibuang ke empedu. Hati dan usus memproduksi nascent HDL. Kolesterol bebas yang berasal dari makrofag dan jaringan perifer lainnya dan mengalami esterifikasi oleh lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), menjadi bentuk matur dari HDL. HDL kolesterol diambil secara selektif oleh sel hati melalui reseptor scavenger kelas BI (SR-BI). Alternatif lain, HDL cholesteryl ester dapat di transfer oleh cholesteryl ester transfer protein (CETP) dari HDL ke VLDL dan kilomikron, dan kemudian di ambil oleh hati.[31,33]

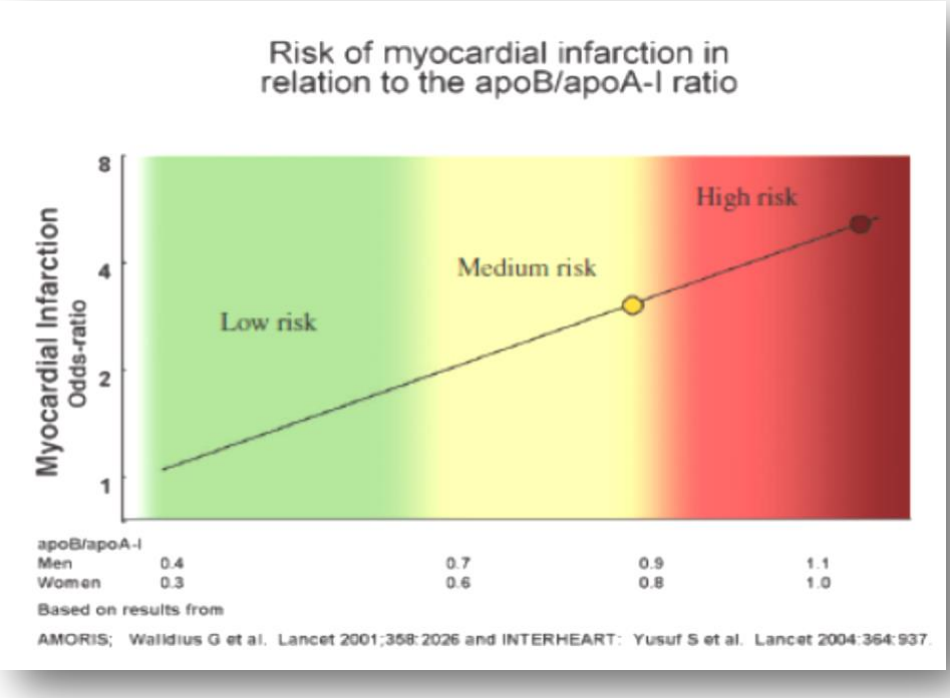


Gambar 2.2. Transport balik kolesterol.[37]

2.1.1.5. Ratio Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-I

Jika kita mengukur baik apo B dan apo A-I dan mengekspresikan mereka sebagai rasio apoB/apoA-I, kita mendapatkan penanda risiko kardiovaskular yang kuat. Pasien dengan rasio yang lebih tinggi berarti apoB (LDL) meningkat dan / atau apo A-I (HDL) rendah dan dengan demikian meningkatkan risiko. Dengan menggabungkan kedua penanda dalam rasio, kita mendapatkan sinergi dan peningkatan daya prediksi [5,8]

Hasil dari studi prospektif studi termasuk AMORIS.[5,39] dan studi MONICA/KORA[27], menunjukkan bahwa rasio Apo B/Apo A-I merupakan indeks yang berguna dari resiko fatal dan nonfatal MI. Keseluruhan hasil juga menyarankan rasio ini, di hampir semua kasus, lebih baik dari cara konvensional menggunakan LDL-C dan bermacam rasio lipid lainnya.[39,40]



Gambar 2.3 Resiko MI dalam hubungannya dengan rasio ApoB/Apo A-I.[8]

Kemudian hasil ini sangat didukung oleh penemuan dari INTERHEART studi, rasio ApoB/Apo A-I tidak hanya kuat dalam menjelaskan resiko dari akut MI, tapi rasio ini juga merupakan faktor resiko yang paling lazim dari semua 9 faktor resiko konvensional terlepas dari umur, jenis kelamin, etnis, lipid atau lipid rasio lainnya.[4,39]

Tingginya nilai ApoB dan tingginya rasio ApoB/Apo A-I sering ditemukan pada subjek obesitas dan banyak dari mereka masuk kedalam kriteria sindrom metabolik. Konsep ini memiliki keuntungan lebih lanjut dengan ditemukannya hubungan yang erat antara resiko ApoB/Apo A-I rasio dan stroke serta manifestasi dari penyakit aterosklerotik seperti kerusakan jantung, aneurisma aorta dan kerusakan ginjal.[39]

Tidaklah mudah untuk dokter yang merawat untuk benar mengingat dan mengikuti semua *cut-off* dari rasio apoB / Apo A-I karenanya kebanyakan dokter berkonsentrasi pada evaluasi risiko yang didasarkan pada nilai-nilai LDL-C dan HDL-C. Itu untuk menyederhanakan evaluasi risiko dan menggunakan apolipoproteins sebagai tanda-tanda risiko.[3]

Oleh karena itu beberapa studi telah mencari *cut-off* dari pada rasio ApoB /ApoA-I ini. *Wallenfeldt et al* (2004) pada penelitiannya menggunakan *cut off* yang disarankan yaitu 0.90 untuk rasio ApoB/Apo A-I, subjek dengan nilai diatas limit memiliki perubahan pada penebalan arteri carotid intima media dari mereka dengan ratio dibawah nilai cut-off.[24]

Lind et al (2006) melakukan follow up pada pasien umur 50 tahun, dengan 462 subjek yang berkembang dari *Myocardial Infarction (MI).* menggunakan cut off rasio ApoB/ApoA-1 ≥ 0,9.[25]

Yusuf et al (2010) menggunakan data INTERHEART study mendapatkan *cut off point* untuk peningkatan rasio apolipoprotein (Apo)B / ApoA-I pada control subjek ≥1.054 pada laki-laki, dan ≥0.957 pada wanita.[41]

2.1.1.6. **Pengukuran Kadar Apolipoprotein B dan Apolipoprotein A-I**

Pengukuran kadar apolipoprotein B dan apolipoprotein A-I banyak menggunakan Imunoturbidimetri dan imunonephelometri, yang terjadi pada konsentrasi yang relatif tinggi. Menurut College of American Pathologists Proficiency Testing Survey, semua laboratorium klinik di Amerika yang terlibat pada pengukuran apo A-I dan apo B-100, menggunakan salah satu dari dua metode ini. Teknik lainnya yang lebih sensitif seperti ELISA dan RIA mungkin lebih cocok untuk konsentrasi apolipoprotein yang jauh lebih rendah, seperti apo C-I dan apo C-II.[42]

Immunoturbidimetri dan immunonephelometri baik dalam mengukur kekeruhan sampel untuk menentukan tingkat dari suatu analit. Setelah penambahan reagen tes, antibody dan cluster antigen membentuk kompleks imun yang mengendap dan meningkatkan kekeruhan sampel. Ketika cahaya dilewatkan melalui larutan reaksi cahaya sebagian diserap oleh sampel dan sisanya melewati sampel. Immunoturbidimetri mengukur absorbansi cahaya oleh sampel, sedangkan nephelometri mengukur cahaya yang tersebar pada sudut tetap. Tingkat analit ditentukan oleh perbandingan dengan kalibrator dari konsentrasi yang diketahui. Immunoturbidimetri sangat ideal untuk mendeteksi protein, dimana konsentrasi analit berbanding terbalik dengan sinar cahaya yang ditransmisikan. Nephelometri lebih sensitif dibandingkan

dengan immunoturbidimetri. Nephelometri adalah alat analisa yang khusus hanya mampu melakukan jenis pemeriksaan ini saja. Selain itu nephelometri lambat, memilki biaya operasional yang tinggi dan memerlukan tenaga yang terlatih. Test immunoturbidimetri dilakukan pada analisis klinis rutin yang serbaguna, cepat, hemat biaya dan menawarkan stabilitas reagen. Keuntungan utama dari nephelometri adalah kepekaannya, namun lateks yang disempurnakan pada imunoturbidimetri telah menutup kesenjangan ini. Tes immunoturbidimetri merupakan alternatif semakin diterimanya tes ini untuk pengukuran protein spesifik.[43,44]

Pengaruh penyimpanan spesimen untuk apo B stabil setidaknya 4 minggu dalam lemari pendingin, tetapi untuk apo A-I dapat meningkat sampai 10%. Pembekuan dan pencairan berulang mungkin memiliki efek yang berbahaya, terutama pada apo B. Oleh karena itu penggunaan spesimen serum yang segar di anjurkan untuk kedua tes.[43]

Saat ini telah dikembangkan model statistik untuk menghitung Apo AI berdasarkan Vertikal Auto Profile (VAP). Rumus untuk menghitung apo A-I ini dikembangkan dengan stepwise forward multiple linear regression. Penelitian menggunakan metode ini telah dilakukan oleh Atherotech. Mereka meneliti rasio apo B/apo A-I menggunakan metode ini. Rumus ini diverifikasi dengan membandingkannya dengan direct apo A-I menggunakan 1058 sampel. Perbandingan rasio apo B/apo A-I juga dihitung dengan pengukuran direct apo B, kemudian di hitung rasionya menggunakan 842 dari 1058 sampel. Hasilnya, menyatakan bahwa rasio Apo B/Apo AI dapat diukur menggunakan VAP kolesterol test tanpa biaya tambahan.[9]

VAP Calculated Apo AI =[(2.4591*HDL3)+(0.611* HDL2)+(0.555*VLDL) + 33.75].[9]

2.1.2. Lipid dan penyakit kardiovaskuler

Dimulai dari **i**nfiltrasi LDL ke dalam regio subendotel. Endotel rentan mengalami stress, yaitu kecenderungan tertarik di sepanjang / mengalami deformitas akibat aliran darah. Hal ini terjadi di titik-titik percabangan arteri sehingga terjadi akumulasi lipid paling maksimal di tempat tersebut.

LDL mengalami oksidasi atau di ubah melalui cara lain dan LDL yang sudah diubah tersebut diserap oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa (*foam cell*). Sel busa membentuk fatty streaks. Fatty streak di aorta pada dekade pertama, di arteri coroner pada dekade kedua, dan di arteri otak pada dekade ketiga sampai dekade empat. LDL normal tidak seperti LDL teroksidasi, yaitu tidak mudah diserap oleh makrofag untuk membentuk sel busa. LDL teroksidasi memiliki sejumlah efek, termasuk pelepasan sitokin dan peningkatan produksi *Nitric oxide* (NO) yang berperan dalam pembentukan aterosklerotik.[32,45,46]

2.2. SINDROMA METABOLIK

Sindroma metabolik, yaitu suatu kumpulan gangguan metabolisme dan klinis yang ditandai oleh adanya penurunan HDL-kolesterol, peningkatan trigliserida, gula darah yang tinggi, resistensi insulin, obesitas, dan hipertensi.[18,21,22,23]

Sebenarnya konsep mengenai sindrom metabolik telah dikembangkan sejak 80 tahun yang lalu, ketika tahun 1923 E Kylin, seorang dokter Swedia menggambarkan suatu sindroma yang melibatkan hipertensi, hiperglikemia dan hiperurisemia/ gout.[42]

`Pada tahun 1947 J.Vague mengemukakan kegemukan (adipositas badan atas = obesitas tipe laki-laki atau android) sebagai fenotip obesitas umum yang berkaitan dengan gangguan metabolik seperti Diabetes Melitus tipe II (DM tipe 2) dan penyakit kardiovaskuler (CVD).[47]

Kemudian pada tahun 1998, Dr Gerald Reaven mengemukakan tentang the *role of insulin resistance in human disease* yang meliputi topik utama yaitu adanya sejumlah tanda-tanda dan gejala sehingga muncul sindroma yang disebut “Sindrom X”, dan menghubungkan sindrom ini dengan resistensi insulin (RI) dia juga membuat hipotesa bahwa resistensi insulin dapat menjadi penyebab awal faktor risiko sindrom metabolik.[48,49,50]

Tahun 1989 *Kaplan* mencetuskan *the deadly quartet* (kuartet yang mematikan) atau sindrom dismetabolik.[51]

Tahun 1991, Zimmet mengemukakan obesitas sentral, masuk dalam sindrom dan mengubah nama sindrom X menjadi sindrom resistensi insulin atau metabolik sindrom. Pada tahun 1999 oleh *World Health Organization* diresmikan istilah “Sindrom Metabolik” yang banyak dipakai sekarang ini.[52]

.Selama delapan tahun berikutnya, kriteria diagnostik telah disarankan oleh *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR), *the United States National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), *The American Association of Clinical Endocrinology* (ACE),

the International Diabetes Federation (IDF), and *the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI). [16,52,53]

Tabel 2.2 Sinonim Metabolik syndrome [54]

• Android obesity syndrome • Syndrome of Affluence • Plurimetabolic syndrome • GHO (Glucose intolerance / Hypertension/Obesity syndrome • Syndrome X • Metabolic syndrome X • Reaven syndrome • Insulin resistance syndrome • CHOAS (Australia)	• Insulin resistance / hyperinsulinemia syndrome • Atherothrombogenic syndrome • Metabolic cardiovascular syndrome • Syndrome X plus • Deadly quartet • Cardiovascular and metabolic syndrome • Dysmetabolic syndrome X • MetSyn • Wohlstandssyndrome (Germany)

2.2.1. DEFENISI

Sejak 10 tahun yang lalu, beberapa grup mengembangkan kriteria untuk identifikasi dan mendiagnosa SM. Kriteria AHA/ NHLBI dan IDF merupakan kriteria yang selalu digunakan sebab sangat praktis untuk menentukan diagnosis.meskipun sangat rumit, Kriteria WHO juga digunakan pada beberapa bagian di dunia ini. Saat ini NCEP ATP III merupakan yang sering dipakai untuk penelitian karena sangat mudah dan simpel.[18,52,55,56]

AHA & NHLBI. menyatakan bahwa ketika menegakkan diagnosis sindrom metabolik, tidak terlalu diperlukan peningkatan lingkar pinggang, jika kriteria lainnya ada.[14,57]

WHO dan kelompok Eropa menyetujui gangguan toleransi glukosa ataupun resistensi insulin sebagai bagian utama. Sebaliknya NCEP ATP III

tidak. Definisi WHO lebih sesuai untuk keperluan penelitian, sedangkan definisi NCEP ATP III lebih berguna untuk praktek klinis karena lebih mudah.[53,56]

Tabel 2.3. Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik. dikutip dari 12,14,16,18,47

KLINIS	WHO (1998)	EGIR	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Insulin Resisten	IGT,IFG,T2DM atau rendahnya sensitivitas insulin + 2 dari kriteria	Plasma insulin >75th Percentile + 2 dari kriteria	Tidak ada Tapi + 3 dari 5 kriteria	IGT atau IFG + salah satu penilaian klinis	Tidak ada	Tidak ada Tapi + 3 dari 5 kriteria
Obesitas	WHR L ≥ 0,9 P ≥ 0,85 Dan atau BMI> 30kg/m^2	Lingkar pinggang L ≥ 94cm P ≥ 80cm	Lingkar pinggang L ≥ 102cm P ≥ 80cm	BMI ≥25kg/m^2	Obesitas sentral (lingkar pinggang) Asia L > 90 cm P> 80 cm	Lingkar pinggang L ≥ 102cm P ≥ 88cm
Dislipidemi	Plasma TG ≥1,7 mmol/l (150 mg/dl) dan/atau HDL-C P < 0,9 mmol/l (40 mg/dl) L<35mg/dl	Plasma TG ≥1.7 mmol/l (150 mg/dl) HDL-C L/P <1.0 mmol/l (40 mg/dl) dan/atau terapi dislipidemia	Plasma TG ≥150 mg/dl HDL-C L < 40 mg/dl P < 50 mg/dl	Plasma TG ≥150 mg/dl HDL-C L <40 mg/dl P <50 mg/dl	TG level ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) / TG RX HDL-C L <40 mg/dl (0,9 mmol/l) P<50mg/dl (1,1mmol/l), / HDL-C RX	TG level ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) / TG RX HDL-C L <40 mg/dl (0,9 mmol/l) P<50mg/dl (1,1mmol/l), / HDL-C RX
Tekanan Darah	Sedang dalam terapi anti hipertensi dan /atau TD >140/90 mmHg	TD ≥ 140/90 mmHg,/ hipertensi RX	TD ≥130/85 mmHg/ Hipertensi RX	TD ≥130/85 mmHg/ Hipertensi RX	TD ≥130/85 mmHg/ Hipertensi RX	TD ≥130/85 mmHg/ Hipertensi RX
Glukosa	IGT,IFG,atau T2DM	FBG ≥ 6,1 mmol/l(110 mg/dl) Tidak DM	FBG >110 mg/dl	FBG ≥ 6,1 mmol/l(110 mg/dl) Tidak DM	FBG ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), atau didiagnosis T2DM	FBG ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l),
Lain-Lain	Mikroalbuminuria			Fitur lain dari insulin resisten		

Keterangan

IGT ; Insulin Glucose Tolerance
IFG : Insulin Fasting Glucose
T2DM : Tipe 2 Diabetes Melitus
WHR : Waist Hip Ratio
BMI : Body mass Indeks
L : Laki-laki
P :Perempuan
TG : Trigliserida
HDL-C : High Density Lipoprotein-Cholesterol
Rx : Dalam pengobatan
FBG : Fasting Blood Glucose (Kadar Gula Darah Puasa)

2.2.2. EPIDEMIOLOGI

Prevalensi sindrom metabolik bervariasi tergantung pada definisi yang digunakan dan populasi yang diteliti. Selain itu ketidak seragaman kriteria yang digunakan, perbedaan etnik/ras, umur dan jenis kelamin menyebabkan kesukaran dalam menetapkan angka prevalensi SM. Berdasarkan data dari the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 sampai 1994), prevalensi sindrom metabolik (dengan menggunakan kriteria NCEP-ATP III) bervariasi dari 21,6% pada laki-laki kulit hitam sampai 23,8% pada wanita Hispanik dan 31,9% Mexico-Amerika. Pada wanita (23,4%) prevalensinya lebih rendah dari laki-laki(24%), dan prevalensinya meningkat pada wanita usia 20-29 sebesar 6,7%. Dan 43,5% pada usia 60-69.[12,58]

WHO memperkirakan SM banyak ditemukan pada kelompok etnis tertentu termasuk beberapa etnis di Asia- Pasifik, seperti India, Cina, dan Aborigin. Penelitian MONICA di Perancis menemukan prevalensi pria (23%) dibandingkan populasi wanita (12%).[47]

Penelitian Soegondo (2004) didapat prevalensi SM di Indonesia adalah 13,13% penelitiannya yang lain, dilakukan di Depok (2001) didapati prevalensi SM sebesar 25,7% pada pria dan 25% pada wanita [6,11,12,13]

2.2.3 Patofisiologi

Patofisiologi dari SM masih kontroversial dan masih diteliti. Tidak jelas apakah SM merupakan suatu penyakit tertentu atau hanya pengelompokan faktor risiko. Namun, beberapa penelitian mendapatkan bahwa resistensi insulin dan obesitas sentral merupakan patofisiologi dasar yang saling

berkaitan erat satu sama lain tanpa mengesampingkan faktor lainnya dari SM. [14,53,59,60]

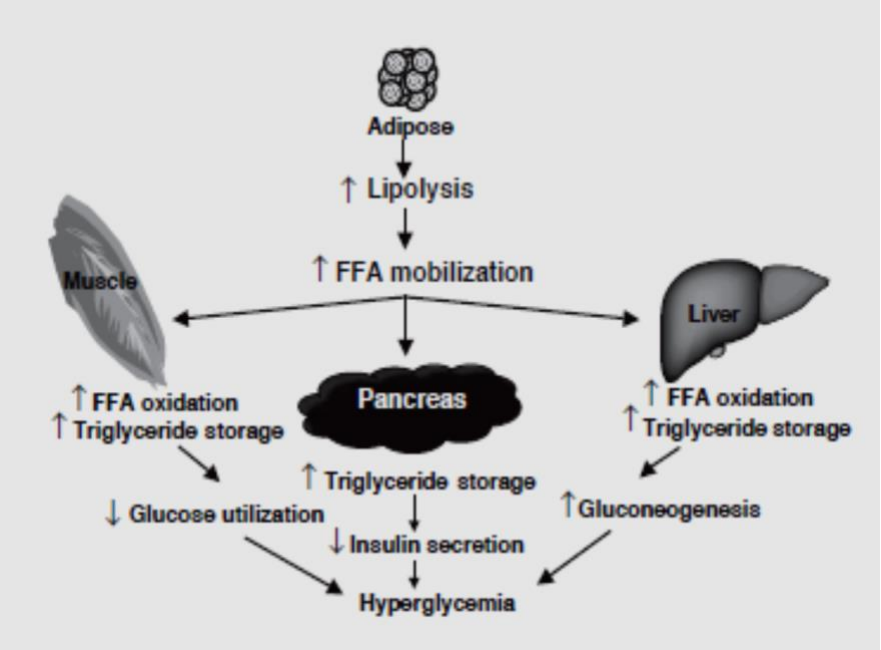
Kelainan-kelainan yang menyebabkan SM ini dikelompokkan menjadi 10 komponen yaitu obesitas viseral, resistensi insulin (berupa Toleransi Glukosa Terganggu atau Glukosa Puasa Terganggu ataupun DM tipe-2), dislipidemia (peningkatan kadar: trigliserida puasa dan 2 jam post prandial, HDL, LDL, apolipoprotein-B, lipoproteinemia remnant, rasio LDL : Apo-B serta penurunan kadar HDL), hipertensi, peningkatan komponen pro-inflamasi (CRP, TNFα, IL-1b, IL-6, Fibrinogen), peningkatan komponen protrombotik (PAI-1, faktor VII, Fibrinogen, von Willebrand Factor, dan molekul adhesi), kelainan vaskular, hiperurikemia, peningkatan kelenjar adrenal (kortisol, ACTH), asam lemak yang berlebih (Tjokroprawiro, 2004).[18,49]

2.2.3.1. Pengaruh Resistensi Insulin pada SM

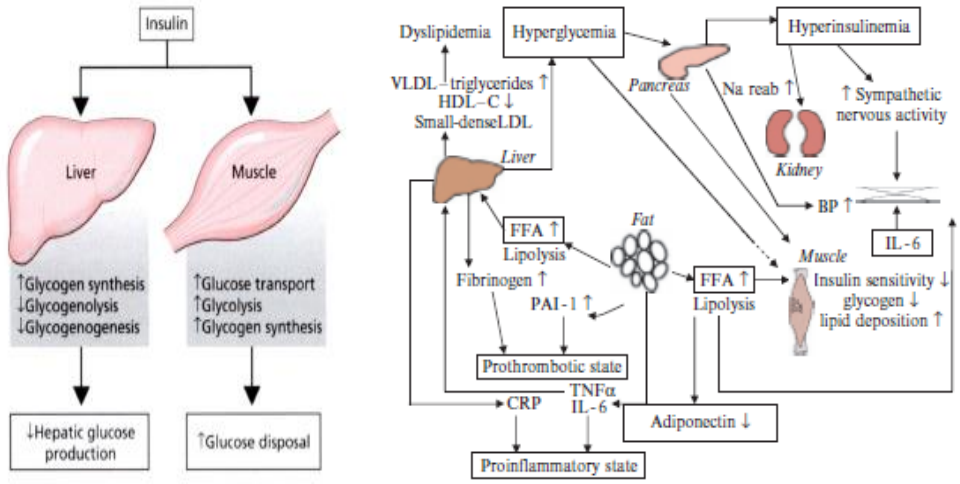
Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada ‘normal’ untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi). Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial. [53,56]

Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Faktor lain

seperti kurangnya aktifitas fisik, makanan mengandung lemak, juga dinyatakan berkaitan dengan perkembangan terjadinya kegemukan dan resistensi insulin.[16]



Gambar 2.4. Peningkatan efek FFA pada jaringan lain.[32,53]



Gambar 2.5 Patofisiologi gangguan pada sindrom Sindrom metabolik.[48,56]

Berdasarkan gambar diatas, adanya resistensi insulin ini akan semakin meningkatkan pemecahan asam lemak bebas (lipolisis) di jaringan adiposa yang menyebabkan terjadinya beberapa gangguan pada sistem organ antara lain: Pada jaringan otot terjadi penurunan ambilan glukosa (*Glucose uptake*). Terjadi peningkatan pemecahan glukosa di hati (glukoneogenesis), pada pankreas terjadi peningkatan sekresi insulin oleh sel-β pancreas.[56]

Selama seorang dengan resistensi insulin masih mampu responsif untuk meningkatkan sekresi insulinnya, dekompensasi yang nyata terhadap homeostasis glukosa masih dapat dicegah. Pada saat respon sekresi insulin telah menurun sampai suatu titik dimana kadar asam lemak bebas (free fatty acid – FFA) plasma meningkat secara bermakna, konsentrasi glukosa plasma akan meningkat dengan segera, hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya produksi glukosa hati yang tidak bisa ditekan lagi. Keadaan ini menggambarkan eratnya hubungan antara resistensi insulin dengan metabolisme lipid pada penderita diabetes. Peningkatan kadar insulin sebagai kompensasi dari resistensi insulin juga akan mendorong hepar meningkatkan produksi very low density lipoprotein (VLDL) yang kaya akan trigliserida, keadaan yang dapat menyebabkan hipertrigliseridemia.[49,56]

2.2.3.2. Pengaruh Obesitas pada SM

Obesitas dapat disebabkan oleh banyak faktor tetapi prinsip dasarnya adalah sama yaitu ketidakseimbangan dalam penyimpanan dan pengeluaran energi. Energi yang dimasukkan dalam tubuh tidak digunakan secara efektif sehingga tertimbun dalam jaringan lemak. [59,60,61]

Faktor-faktor penyebab obesitas masih terus diteliti, faktor lingkungan maupun genetik berperan dalam terjadinya obesitas. Faktor lingkungan antara lain disebabkan adanya faktor psikologi dan budaya juga karena perubahan gaya hidup, seperti menurunnya aktivitas fisik, dan kebiasaan menonton televisi berjam-jam. Faktor genetik menentukan mekanisme pengaturan berat badan normal melalui pengaruh hormon. Selain itu, faktor genetik juga menentukan ukuran sel adiposa serta distribusi lemak tubuh.[56,62]

Tipe obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dapat dibedakan menjadi obesitas tubuh bagian atas (*upper body obesity*) dan obesitas tubuh bagian bawah (*lower body obesity*). Obesitas dapat dinilai dengan berbagai cara, Metode yang lazim digunakan saat ini antara lain pengukuran IMT (Index Massa Tubuh), lingkar pinggang, serta perbandingan lingkar pinggang dan panggul.[56,62]

Tabel 2.4 Klasifikasi IMT [48,63]

Negara/grup etnis	Lingkar pinggang (cm) pada obesitas
Eropa	Pria >94 Wanita >80
Asia Selatan Populasi China, Melayu, dan Asia-India	Pria >90 Wanita >80
China	Pria >90 Wanita >80
Jepang	Pria >85 Wanita >90
Amerika Tengah	Gunakan rekomendasi Asia Selatan hingga tersedia data spesifik
Sub-Sahara Afrika	Gunakan rekomendasi Eropa hingga tersedia data spesifik
Timur Tengah	Gunakan rekomendasi Eropa hingga tersedia data spesifik

Tabel 2.5 Kriteria ukuran pinggang berrdasarkan etnis [65]

Jenis Kelamin	Ukuran RLPP Normal
Pria	≥ 0,9
Wanita	≥ 0,85

Tabel 2.6 Rasio Lingkar pinggang dan pinggul [49,54,57,66]

Jenis Kelamin	Ukuran RLPP Normal
Pria	≥ 0,9
Wanita	≥ 0,85

Pada penderita obesitas yang disertai resistensi insulin ditemukan adanya akumulasi trigliserid dan asam lemak dalam otot (*intramyoselular*) dan diduga menghambat kerja insulin pada tingkat seluler dengan menghambat translokasi *glucose transporter 4* intraseluler ke membran sel. Sedangkan deposisi trigliserida pada hati (steatosis) akibat peningkatan distribusi asam lemak bebas melalui sirkulasi portal ke hati, meningkatkan glukoneogenesis dan menyebabkan kegagalan kerja insulin.[64]

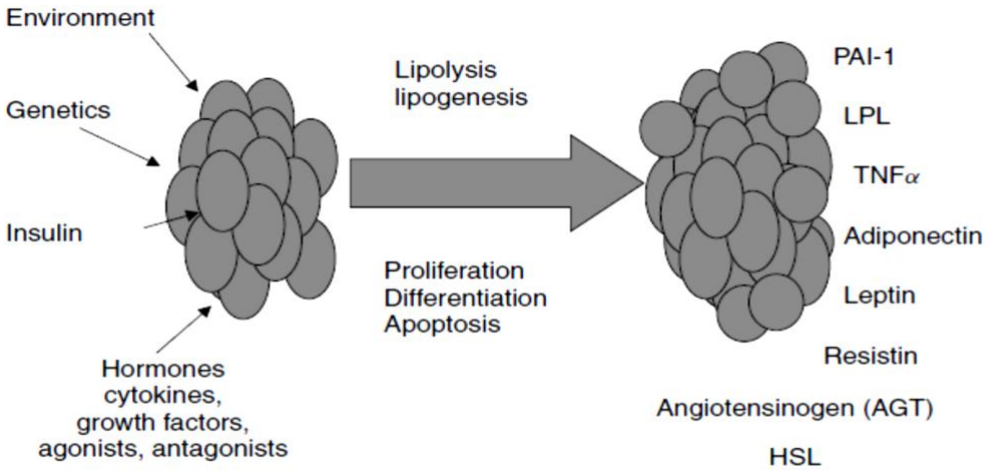


Figure 4.2 Factor affecting accumulation of adipose tissue mass.

Gambar 2.6 Faktor yang mempengaruhi akumulasi dari masa jaringan adipose [67]

2.2.3.3. Dislipidemi Aterogenik

Pada umumnya peningkatan asam lemak ke hati menyebabkan peningkatan produksi *very low density lipoprotein* (VLDL). Pada resistensi insulin terjadi peningkatan sintesa trigliserida hepatik, namun pada kondisi fisiologis insulin lebih menghambat daripada meningkatkan sekresi VLDL ke sirkulasi sistemik. Respon ini sebagian adalah pengaruh insulin terhadap degradasi apo B. Selain itu resistensi insulin juga dapat mengurangi kadar lipoprotein lipase di jaringan perifer (di jaringan adiposa lebih daripada otot). Hipertrigliserida merupakan pencerminan yang baik dari resisten insulin dan merupakan kriteria penting pada diagnosa SM.[54,68]

Gangguan lipid lain adalah penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), akibat perubahan susunan HDL dan metabolisme. Pada hipertrigliseridemia, penurunan isi ester kolesterol dari inti lipoprotein menyebabkan penurunan isi kolesterol HDL dengan peningkatan trigliserida (TG), menjadikannya partikel kecil dan padat, sebagian dari fungsi cholesterol ester transfer protein (CETP), menyebabkan peningkatan bersihan di sirkulasi. Penurunan HDL kolesterol dikatakan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular; jika demikian, bagaimana mekanismenya? Setidaknya ada tiga kemungkinan. Pertama, HDL dapat secara langsung mencegah berkembangnya aterosklerosis. Kedua, rendahnya kadar HDL menunjukkan adanya peningkatan lipoprotein yang mengandung apo B yang bersifat aterogenik. Ketiga, rendahnya HDL biasanya berhubungan dengan adanya faktor nonlipid lainnya yang ditemukan pada SM. Keadaan ini menjadikan HDL sebagai marker faktor risiko yang kuat. Selain itu juga terjadi perubahan

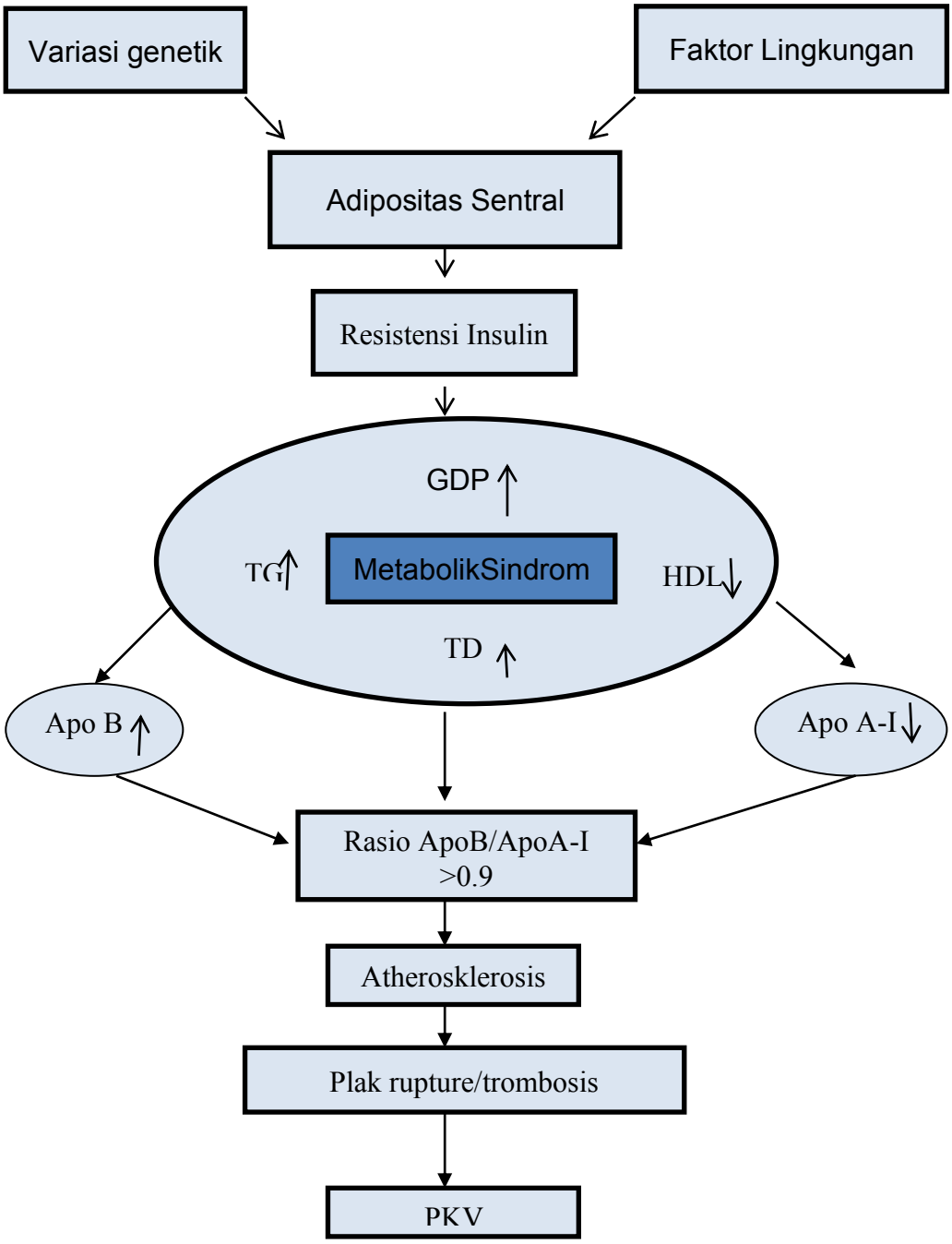
susunan LDL menjadi LDL kecil padat (small dense LDL). Partikel VLDL yang kaya trigliserida akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipase hepatik menjadi LDL yang kecil dan padat dan bersifat aterogenik.[56,57]

2.2.5. Sindrom Metabolik dan penyakit kardiovaskuler

ATP III menyatakan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan manifestasi utama SM. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh NHANES yang menyebutkan bahwa SM memiliki hubungan kuat dan konsisten dengan (CHD), suatu bentuk lain dari penyakit aterosklerosis (*peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, carotid artery disease*) atau *infark miokard* dengan stroke.[15,31,32,57]

Sindrom metabolik adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitifitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin. Disfungsi metabolik ini menimbulkan berbagai kelainan dengan konsekuensi klinik yang serius berupa penyakit kardiovaskular. Hubungan antara resistensi insulin dan penyakit KV diduga di mediasi oleh terjadinya stress oksidatif yang menimbulkan disfungsi endotel, yang menyebabkan kerusakan vaskular dan pembentukan ateroma.[32,35,36]

2.3. Kerangka Konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain penelitian

Penelitian dilakukan dengan metode observasional analitik dengan cara *cross sectional* (potong lintang), untuk menilai rasio Apo B / Apo A-I pada subjek sindrom metabolik dibandingkan dengan subjek obesitas.

3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Klinik FK USU/RSUP. H. Adam Malik Medan bekerja sama dengan Departemen Penyakit Dalam FK-USU/RSUP. H. Adam Malik Medan, mulai Oktober 2012 sampai dengan April 2013.

3.3. Populasi Penelitian

Kelompok kasus adalah semua subjek yang datang ke Poli Endokrin Departemen Penyakit Dalam RSUP H Adam Malik Medan dan menderita sindroma Metabolik. Sebagai kelompok pembanding adalah subjek yang datang ke Poli Endokrin Departemen Penyakit Dalam RSUP H Adam Malik Medan yang disesuaikan umur dan jenis kelaminnya untuk memeriksakan darahnya dan berdasarkan anamnesa dan pemeriksaan fisik menderita obesitas. Seluruh peserta yang ikut dalam penelitian ini di berikan informed-consent dan telah mendapat penjelasan tentang prosedur penelitian.

3.4. Perkiraan besar sampel

Pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling*, dimana jumlah sampel minimal sesuai perkiraan jumlah sampel atau sampai batas waktu pengumpulan sampel yang ditetapkan. Pengukuran variabel dilakukan hanya satu kali.

Perkiraan besar sampel minimum dan subjek yang diteliti dipakai rumus uji hipotesa dua kelompok tidak berpasangan.[69]

$$n1=n2 = \frac{\sigma^2\ (Z1-\alpha/2 + Z1-\beta)\ ^2}{(\mu 0-\mu a)^2}$$

Keterangan:

n = Besar sampel minimum

Z1-α/2 = Nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu.

Untuk α = 0,05 → Zα = 1,96.

Z1-β = Nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada β tertentu.

Untuk β = 0,20 → Zβ = 0, 842.

σ² = Harga varians di populasi (literatur) → 0,20.[28]

μ0-μa = Perkiraan selisih nilai mean yang diteliti dengan mean dipopulasi → 0,2.[28]

Jumlah sampel yang di butuhkan

$$n = \frac{2(0,2)^2[1,96+0,842]^2}{(0,2)^2}$$

n = 15,70 ~ 16 Pada penelitian ini, jumlah sampel diambil sebanyak 16 orang.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria inklusi :

- Bersedia ikut dalam penelitian.
- Penderita sindrom metabolik sesuai kriteria IDF 2005 berdasarkan[16] :
    - Lingkar pinggang L ≥ 90 cm, P ≥ 80 cm

      Ditambah 2 kriteria dibawah ini
    - TD ≥130/85 mmHg
    - KGD Puasa ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)
    - Plasma TG ≥150 mg/dl , HDL-C, Laki-laki <40 mg/dl , Perempuan <50 mg/dl
- Pasien umur 20-60 tahun

3.5.2. Kriteria eksklusi :

- Pasien gagal ginjal
- Wanita hamil
- Pasien-pasien dengan gangguan fungsi hati
- Penderita sindroma nefrotik
- Penderita Hipotiroid
- Perokok
- Riwayat minum alkohol

3.6. Ethical Clearance dan Informed Consent

Ethical Clearance diperoleh dari Komite Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dengan Nomor: 85/KOMET/FK USU/2013.

Informed consent diperoleh secara tertulis dari subjek penelitian atau diwakili oleh keluarganya yang bersedia ikut dalam penelitian setelah mendapat penjelasan mengenai maksud dan tujuan dari penelitian ini.

3.7. Bahan, Cara Kerja, dan Alur Penelitian

3.7.1. Bahan yang diperlukan

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah serum yang tidak lisis.

3.7.2. Anamnese dan Pemeriksaan Fisik

Terhadap semua pasien yang bersedia ikut dalam penelitian dilakukan :

a. Anamnese dan pencatatan umur, jenis kelamin,riwayat merokok, riwayat keluarga menderita diabetes,hipertensi, infark miokard, riwayat penggunaan obat, serta aktifitas fisiknya
b. Pengukuran Tinggi Badan (cm) dengan menggunakan pengukur tinggi badan (microtoise), kemudian subjek diminta melepaskan alas kaki (sepatu/sandal), dan topi. Subjek berdiri tegak dengan posisi kepala dan bahu bagian belakang, lengan, bokong dan tumit menempel pada dinding tempat microtoise di pasang. Pandangan lurus kedepan dan tangan dalam posisi bergantung bebas. Pencatatan dilakukan dengan ketelitian sampai satu angka dibelakang koma.[69]

c. Pengukuran berat badan (kg) menggunakan timbangan merk camry. Letakkan timbangan di lantai yang rata, subjek diminta membuka alas kaki, jaket, dan tali pinggang, serta mengeluarkan isi kantong yang berat seperti kunci dan lain-lain, kemudian subjek diminta naik ke alat timbang dengan posisi kaki tepat di tengah alat timbang tapi tidak menutupi jendela baca. Minta subjek bersikap tenang (tidak bergerak-gerak) dan kepala tidak menunduk (memandang lurus kedepan).[69]
d. Pengukuran tekanan darah dengan alat sphymomanometer (nova), dimana pasien dibaringkan selama 5 menit kemudian dipasang manset pada lengan kanan dan dilakukan pengukuran sebanyak 2 kali dan diambil nilai reratanya.[69]
e. Pengukuran lingkar pinggang dengan pita pengukur merk *buterfly* (tanpa ada penghalang seperti tali pinggang, korset) dalam keadaan akhir ekspirasi dengan posisi berdiri tegak tanpa alas kaki dengan jarak kedua tungkai 20-25 cm. Pengukuran dilakukan melingkar pertengahan antara puncak krista iliaca dan tepi bawah kosta terakhir. Hasil pengukuran dinyatakan dengan sentimeter. Pengukuran yang benar di lakukan dengan menempelkan pita pengukur di atas kulit langsung. Pengukuran di atas pakaian sangat tidak dibenarkan.[69]

3.7.3. Pengambilan dan pengolahan sampel

Darah subjek diambil setelah subjek berpuasa selama 10-12 jam sebelumnya. Sampel darah diambil dengan cara vena punksi dari vena mediana cubiti, setelah terlebih dahulu dibersihkan dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Darah diambil dengan menggunakan venoject, untuk pemeriksaan lipid profil, kadar gula darah, kadar apo B, dan apo A-1.[73]

Darah dibiarkan dalam suhu kamar selama 30 menit, kemudian di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan serum yang diperlukan.

3.7.4. Pemeriksaan laboratorium

3.7.4.1. Pemeriksaan Kadar Gula Darah

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode enzimatik berdasarkan reaksi hexokinase dengan alat Automatic Cobas 6000 C 501. Sampel yang digunakan adalah serum pada panjang gelombang 340 nm.

Hexokinase mengkatalisis fosforilasi glukosa oleh ATP untuk membentuk glukosa-6-fosfat dan ADP. Mengikuti reaksi, enzim kedua, glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PDH) digunakan untuk katalisis oksidasi dari glukosa-6-fosfat oleh $NADP^+$ untuk membentuk NADPH.

D-glucose + ATP $\xrightarrow{HK}$ D-glucose-6-phosphate + ADP

D-glucose-6-phosphate + $NADP^+$ $\xrightarrow{G6PDH}$ D-6-phosphogluconate+ NADPH+ H^+

Sampel stabil : 8 jam pada suhu 20-25^{0}C, 72 jam pada suhu 4-8^{0}C

3.7.4.2. Pemeriksaan Trigliserida

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode enzimatik kolorimetrik tes dengan gliserol fosfat oksidase dan 4-aminophenazone, dengan alat Automatic Cobas 6000 C 501

Prinsip:

Trigliserida di hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi gliserol dan asam lemak

Trigliserida $\xrightarrow{LPL}$ gliserol + asam lemak

Gliserol kemudian mengalami fosforilasi menjadi gliserol-3-fosfat oleh ATP pada reaksi katalisasi oleh enzim gliserol kinase (GK)

Gliserol + ATP $\xrightarrow{GK}$ gliserol-3-fosfat + ADP

Oksidasi dari gliserol-3-fosfat di katalisasi oleh enzim gliserol fosfat oksidase (GPO) untuk menghasilkan dihidroksiaseton fosfat dan hidrogen peroksidase (H_2O_2)

Gliserol-3-Fosfat + O_2 $\xrightarrow{GPO}$ Dihidroksiaseton fosfat +H_2O_2

Pada presence of peroksidase (POD), efek hidrogen peroksidase mengalami ikatan oksidatif dengan 4-klorofenol dan 4-aminofenazon menghasilkan warna merah dari pewarna quinoneimine. Diukur pada panjang gelombang 512 nm. Peningkatan absorben berbanding lurus dengan konsentrasi trigliserida dalam sampel.

$2H_2O_2$ + 4-aminofenazon+4-klorofenol $\xrightarrow{POD}$ Quinoneimine dye +4 H_2O

Sampel stabil : 7 hari pada 4^0C, 3 bulan pada -20^0C, Beberapa tahun -70^0C

3.7.4.3. Pemeriksaan HDL-C

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode enzimatik kolorimetrik tes, dengan alat Automatic Cobas 6000 C 501

Prinsipnya

Konsentrasi kolesterol dari HDL-C ditentukan secara enzimatik oleh kolesterol esterase dan kolesterol oksidase yang berikatan dengan Polyethylene Glycol (PEG). Kolesterol ester dipecah secara kuantitatif menjadi kolesterol bebas dan asam lemak oleh kolesterol esterase. Kolesterol dioksidasi oleh kolesterol oksidase menjadi ∆4-cholestenone dan hidrogen peroksidase

$$\text{HDL-C ester} + H_2O \xrightarrow{\text{PEG- kolesterol esterase}} \text{HDL-C} + \text{RCOOH}$$

$$\text{HDL-C} + O_2 \xrightarrow{\text{PEG- kolesterol oksidase}} \Delta 4\text{-cholestenone} + H_2O_2$$

Intensitas warna dari pewarna biru quinoneimine dibentuk berbanding lurus dengan konsentrasi HDL-C. Hal ini ditentukan dengan mengukur peningkatan absorben pada panjang gelombang 583 nm.

$$2H_2O_2 + \text{4-aminoantipyrine} + \text{HSDA} + H^+ \xrightarrow{\text{Peroksidase}} \text{pigmen biru ungu} + 4H_2O$$

HSDA = Sodium N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl) -3,5 dimethoxyaniline.

Sampel stabil : 7 hari pada suhu 2-8^{0}C, 30 hari pada suhu -70^{0}C

7-14 hari pada suhu -20^{0}C HDL-C menurun signifikan, tetapi penurunannya tidak relevan secara klinis

3.7.4.4. Pemeriksaan Apolipoprotein B

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode imunoturbidimetrik tes, dengan alat Automatic Cobas 6000 C 501.

Prinsipnya :

Human apolipoprotein B membentuk suatu endapan dengan anti serum spesifik yang ditentukan secara turbidimetrik di panjang gelombang 340 nm.

Reagen :

R1 : TRIS buffer : 50 mmol/L, pH 8,0; polyethylene glycol : 4,2%; detergent; pengawet dalam vial A (cairan).

SR : Anti- human apolipoprotein B antibody (domba); TRIS buffer : 100mmol/L, pH 8,0; pengawet dalam vial C (cairan)

Cara Kerja : Alat dan program siap

Kadar Apolipoprotein B diukur secara otomatik pada panjang gelombang 340 nm. Hasil pemeriksaan dilaporkan dalam mg/dL. Kalkulasi analit dengan faktor konversi : g/L x 35,7 = µmol/L, g/L x 100 = mg/dL, mg/dL x 0,357 = µmol/L.

Nilai target :

Perempuan : 0,60-1,17 g/L

n=150 (60-117 mg/dL atau 2.27-4.43 µmol/L)

Laki-laki : 0,66-1,33 g/L

n=150 (66-133 mg/dL atau 2,50-5,04 µmol/L)

Sampel stabil : 1 hari 20-25^{0}C , 3 hari 4-8^{0}C, 2 bulan pada -20^{0}C

3.7.4.5. Pemeriksaan Apolipoprotein A-I

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode imunoturbidimetrik tes, dengan alat Automatic Cobas 6000 C 501.

Prinsipnya:

Human apolipoprotein A-I membentuk suatu endapan dengan anti serum spesifik yang ditentukan secara turbidimetrik di panjang gelombang 340 nm

Reagen :

R1 : TRIS buffer : 50 mmol/L, pH 8,0; polyethylene glycol : 3,8%; detergent; pengawet dalam vial A (cairan).

SR : Anti- human apolipoprotein A-I antibody (domba); TRIS buffer : 100mmol/L, pH 8,0; pengawet dalam vial C (cairan)

Cara Kerja : Alat dan program siap

Kadar Apolipoprotein A-I diukur secara otomatik pada panjang gelombang 340 nm. Hasil pemeriksaan dilaporkan dalam mg/dL. Kalkulasi analit dengan faktor konversi : g/L x 35,7 = µmol/L, g/L x 100 = mg/dL, mg/dL x 0,357 = µmol/L.

Nilai target :

Perempuan : 1,08-2,25 g/L

n=150 (108-225 mg/dL atau 38,6-80,3 µmol/L)

Laki-laki : 1,04-2,02 g/L

n=150 (104-202 mg/dL atau 37,1-72,1 µmol/L)

Sampel stabil : 1 hari 20-25^{0}C , 3 hari 4-8^{0}C, 2 bulan pada -20^{0}C

3.7.5. Pemantapan kualitas

Pemantapan kualitas dilakukan setiap kali pada saat awal pemeriksaan untuk menjamin ketepatan hasil pemeriksaan yang dikerjakan. Sebelum dilakukan pemeriksaan harus dilakukan kalibrasi terhadap alat-alat yang digunakan, agar penentuan konsentrasi zat dapat diketahui.

Pemantapan kualitas penting untuk mencegah terjadinya kesalahan dalam pemeriksaan. Untuk itu sebelum melakukan pemeriksaan perlu dilakukan persiapan yang cukup untuk menghindari kesalahan dalam pemeriksaan. Prosedur yang harus diperhatikan diantaranya adalah dimulai dari preanalitik, analitik dan postanalitik.

Pemeriksaan yang baik apabila test tersebut memenuhi syarat teliti (precision), akurat (accuration) dengan batas nilai yang dikeluarkan oleh pabriknya (ada nilai targetnya). Ketepatan merupakan prasyarat dari ketelitian.

3.7.6. Hasil Pemantapan Kualitas

3.7.6.1. Kalibrasi Pemantapan Kualitas Laboratorium

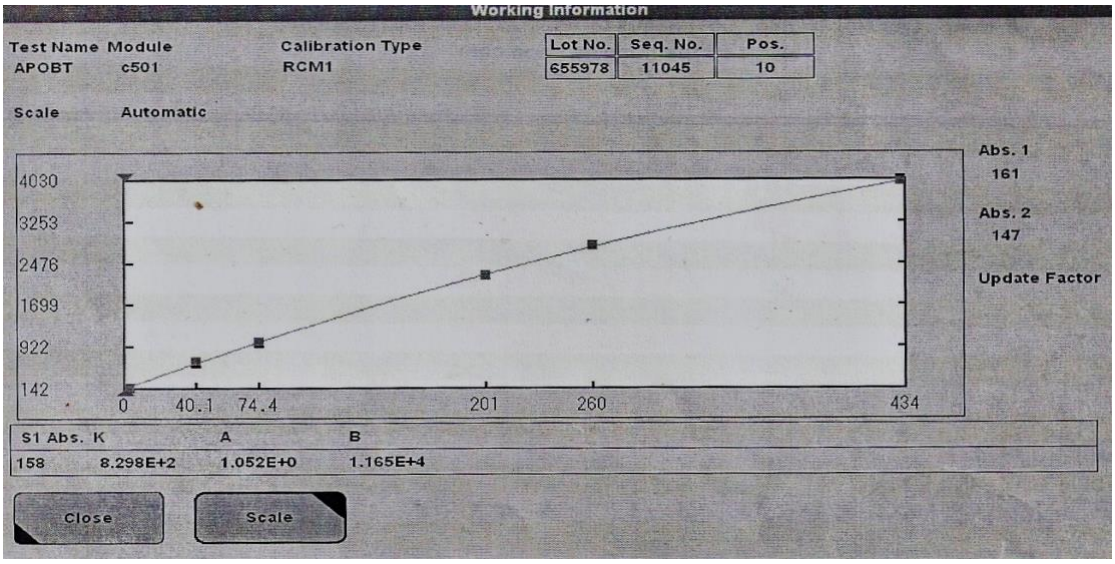
Untuk kalibrasi pemeriksaan Apo B dan Apo A-I dengan alat Cobas 6000 *Analyzer*, dilakukan dengan menggunakan control assay C.f.a.s (*calibrator for automated system*) lipid Cat. No. 12172623.

Kalibratornya dalam bentuk serbuk dan sudah dalam keadaan siap pakai. Kalibrasi ini berguna untuk menentukan konsentrasi standart pada kurva kalibrasi sehingga didapat kurva kalibrasi yang bersifat linier. Untuk titik nol

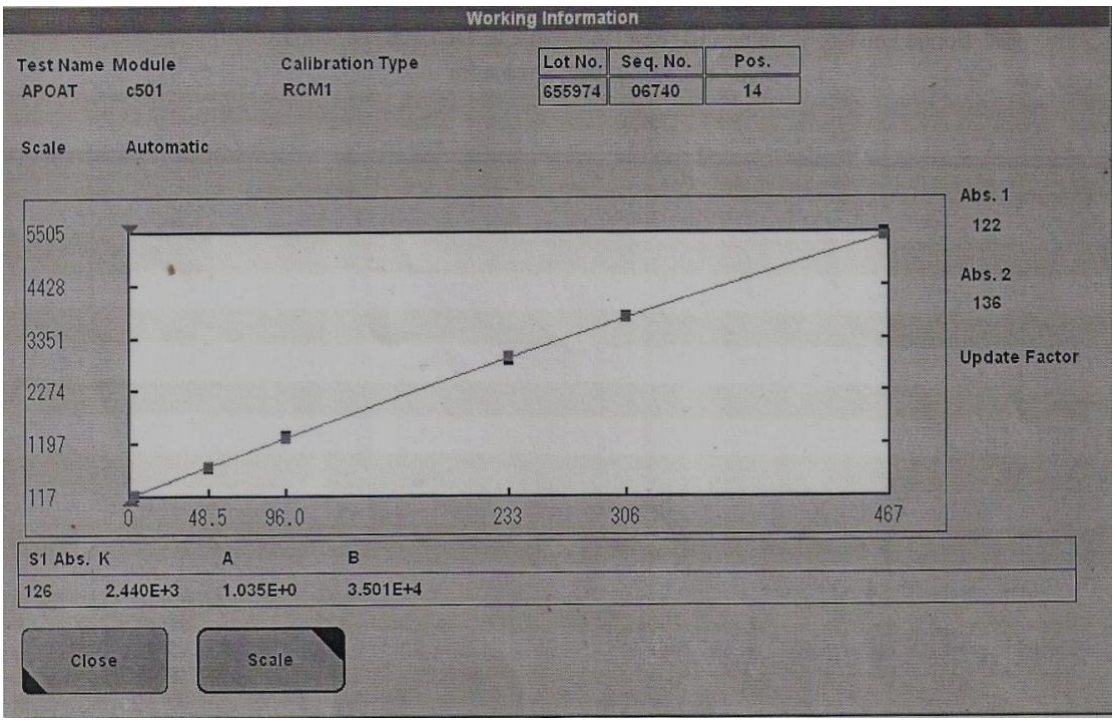
digunakan aquadest sebagai *zero calibrator.* Selama penelitian kalibrasi dilakukan 1 kali pada waktu membuka reagen baru

Hasil kalibrasi dapat dilihat dalam kurva kalibrasi berikut :

Gambar 3.1. Hasil Kalibrasi pada assay control Apo B



Gambar 3.2. Hasil Kalibrasi pada assay control Apo A-I



Untuk pemeriksaan HDL-C dan LDL-C digunakan *c.f.a.s lipid* Lot No. 668383. Kalibrator dalam bentuk serbuk kemudian diencerkan dengan 3mL aquadest, larutan dihomogenkan dengan membola-balikkan botol 5-10 kali secara hati-hati agar tidak terbentuk gelembung, kemudian dibiarkan selama 30 menit kemudian dilakukan kalibrasi. Kalibrasi dilakukan 1 kali pada waktu membuka reagen baru.

Kalibrasi alat Cobas C 501 *Analyzer* untuk pemeriksaan SGOT digunakan C.f.a.s Lot No. 666928 , SGPT digunakan C.f.a.s Lot No. 666679, KGDP digunakan C.f.a.s Lot No. 667583, dan TG digunakan C.f.a.s Lot No. 671262. Kalibrator dalam bentuk serbuk kemudian diencerkan dengan 3mL aquadest, larutan dihomogenkan dengan membola-balikkan botol 5-10 kali secara hati-hati agar tidak terbentuk gelembung, kemudian dibiarkan selama 30 menit kemudian dilakukan kalibrasi. Kalibrasi dilakukan 1 kali sewaktu membuka reagen baru.

3.7.6.2. Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo B dan Apo A-I

Pemantapan kualitas untuk kadar ApoB dan ApoA-I dengan alat Cobas 6000 *Analyzer* digunakan Precinorm L Cat. No 10781827. Selama penelitian, kontrol kualitas pemeriksaan ApoB dan ApoA-I dilakukan sebanyak 4 kali bersamaan dengan pemeriksaan sampel, dengan nilai target yang akan dicapai.

Tabel 3.1 Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo B

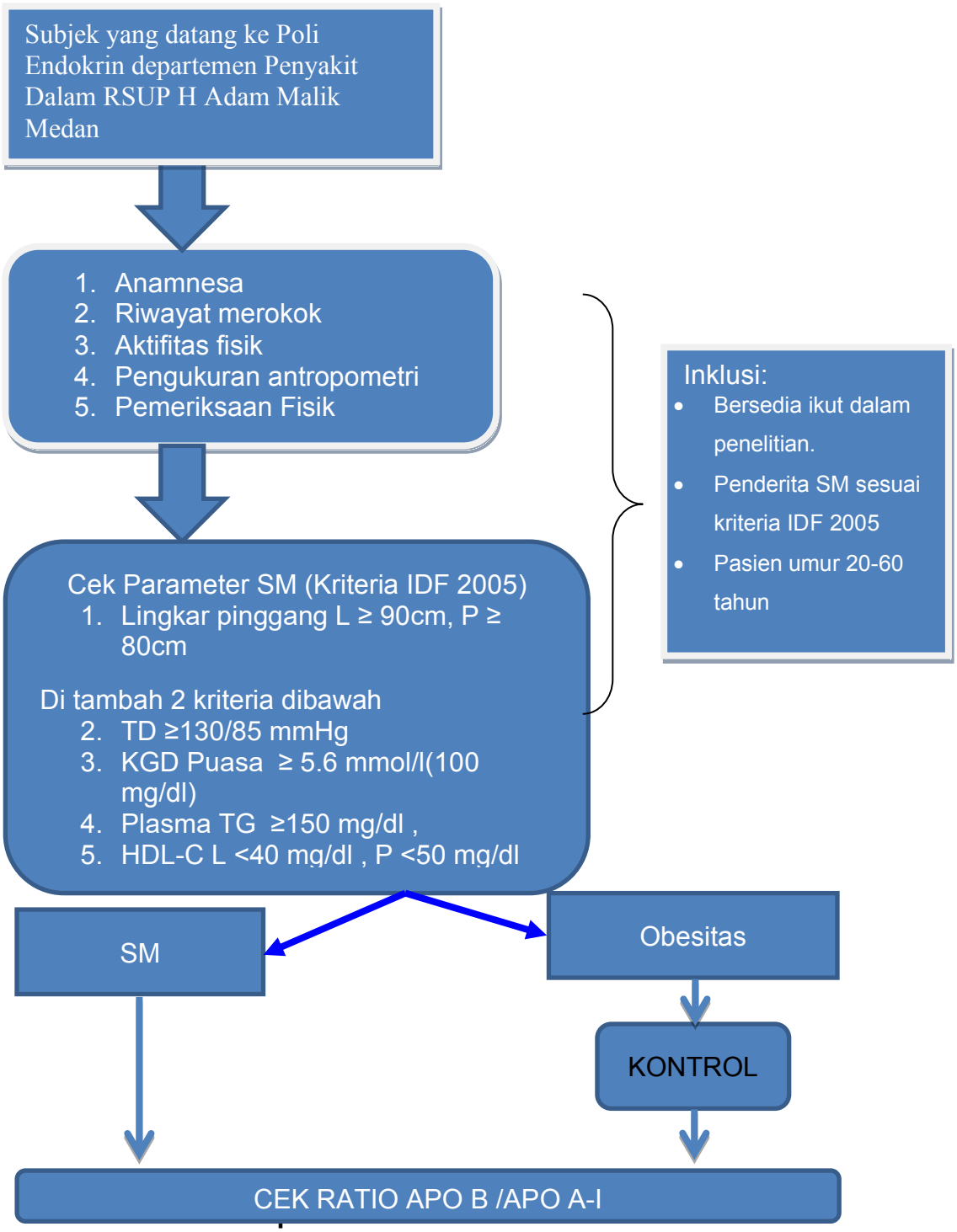
No	Tanggal Pemeriksaan	Kelompok Pemeriksaan	Nilai Kontrol (mg/dl)	Nilai Target (mg/dl)
1.	24-10-2012	N= 8	44	39.7 – 54.9
2.	25-10-2012	N=12	45	39.7 – 54.9
3	29-10-2012	N=10	42	39.7 – 54.9
4	01-11-2012	N=16	46	39.7 – 54.9

Tabel 3.2 Pemantapan kualitas pemeriksaan kadar Apo A-1

No	Tanggal Pemeriksaan	Kelompok Pemeriksaan	Nilai Kontrol (mg/dl)	Nilai Target (mg/dl)
1.	24-10-2012	N= 8	105	86 - 118
2.	25-10-2012	N=12	109	86 - 118
3	29-10-2012	N=10	106	86 - 118
4	01-11-2012	N=16	103	86 - 118

Untuk pemantapan kualitas pemeriksaan LDL-C, HDL-C digunakan Precinorm L Cat. No 10781827. Untuk pemantapan kualitas pemeriksaan KGDP, TG digunakan Precinorm U Cat. No 10171743. Bila nilai kontrol masuk dalam nilai target, maka sampel penelitian dianggap terkontrol. Kontrol dilakukan setiap kali ada pemeriksaan sampel.

3.7.7. Alur Penelitian



3.8. Batasan Operasional

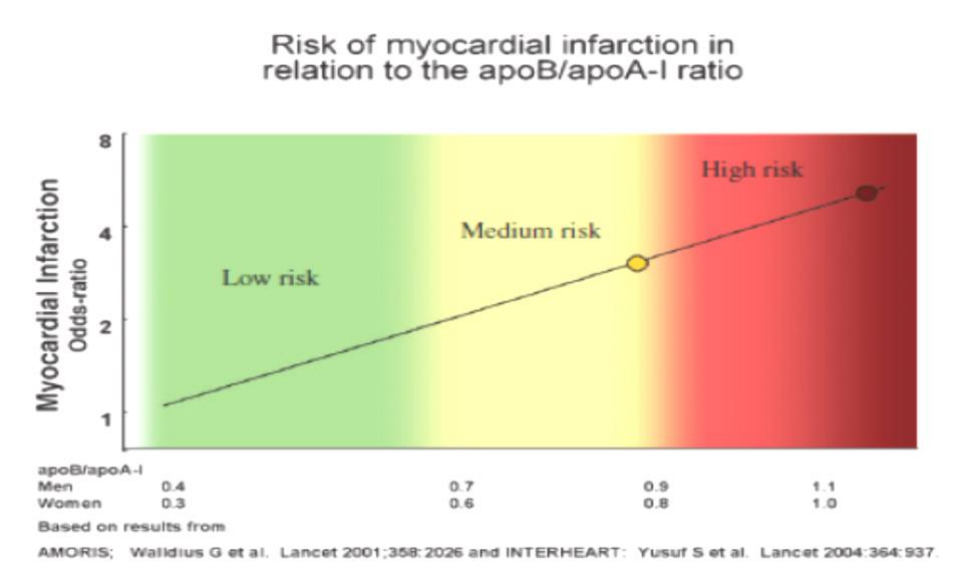
1. **Obesitas** dinilai dengan pengukuran IMT yaitu mengukur BB/TB^2 menggunakan kriteria IDF 2005 yang dimodifikasi dari kriteria Asia-Pasific, yaitu IMT > 25 kg/m^2
2. **Sindrom Metabolik** yaitu sekumpulan faktor resiko yang terdiri dari hipertensi, obesitas, dyslipidemia, intoleransi glukosa ditentukan menggunakan kriteria IDF 2005 yang terdiri dari

   a. **Lingkar pinggang** digunakan untuk menentukan ada tidaknya obesitas sentral dan di ukur berdasarkan cara yang ditetapkan oleh IDF 2005 yaitu pada wanita ≥ 80cm dan pada pria ≥ 90cm.

   b. **Dislipidemia** adalah gangguan profil lipid darah, ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida (≥150 mg/dl) dan atau penurunan HDL (Laki-laki < 40 mg/dl , Perempuan < 50 mg/dl) atau pernah menderita dyslipidemia atau sedang minum obat antilipid.

   c. **Hipertensi** adalah peningkatan tekanan darah (≥130/85 mmHg) atau pernah menderita hipertensi atau sedang mengkonsumsi obat-obat antihipertensi.

   d. **Intoleransi glukosa** meliputi toleransi glukosa puasa terganggu ataupun DM tipe 2, sesuai dengan kriteria IDF 2005 yaitu kadar gula darah puasa > 100 mg/dl.
3. **Rasio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-I** Dinilai dengan membagi nilai apolipoprotein B dan nilai apolipoprotein A-I, dengan mengikuti cut off yaitu



3.9. Analisa Data Statistik

Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 17. Gambaran karakteristik kelompok SM dan obesitas disajikan dalam bentuk tabulasi dan dideskripsikan. Perbedaan parameter rasio apoB / apoA-I antara penderita SM dan obesitas digunakan uji independent t test, karena data yang didapat berdistribusi normal. Berasarkan pada data tekanan darah sistole dan diastole setelah dilakukan uji normalitas, data yang didapat tidak berdistribusi normal sehingga analisis menggunakan uji non parametrik yaitu Kruskal Wallis, sedangkan yang lainnya berdistribusi normal. Kenormalan data di uji dengan Kolmogorov-Smirnov Test. Untuk melihat korelasi antar variabel digunakan uji korelasi Pearson. Akan tetapi untuk data yang tidak terdistribusi normal, digunakan uji korelasi Spearman. Untuk membandingkan lebih dari dua kelompok data dianalisis dengan Anova (Analysis of Varian). Hasil tes dikatakan bermakna bila nilai $p<0.05$

BAB 4

HASIL

Penelitian dilakukan secara *cross sectional study* selama periode Oktober 2012 sampai dengan April 2013 dengan melakukan pemeriksaan apoB, apo A-I dan parameter lainnya. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi akhirnya didapat 46 orang pasien di Poliklinik Endokrinologi Instalasi Penyakit Dalam RSUP Haji Adam Malik Medan. Tetapi hanya 23 orang yang memenuhi kriteria Sindrom Metabolik dan 23 orang lagi yang tidak memenuhi kriteria sindrom metabolik dan diukur IMTnya, bila memenuhi kriteria obesitas kemudian dijadikan kontrol setelah disesuaikan umur dan jenis kelaminnya. Subjek penelitian dibagi dalam 2 kelompok yang terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Peserta penelitian terdiri dari 9 (39.1%) laki-laki dan 14 (60.9%) wanita pada penderita SM dengan umur rerata pasien sindrom metabolik adalah 38,8 ± 6.4 tahun. Hasil penelitian di uraikan dalam tabel sebagai berikut

Tabel 4.1. Data demografi berdasarkan Jenis Kelamin pada kelompok sindrom metabolik

NO	VARIABEL	SM	
		N	%
1.	Laki-laki	9	39.1
2.	Perempuan	14	60.9
		23	100

Tabel diatas menunjukkan bahwa proporsi jenis kelamin perempuan lebih banyak menderita sindrom metabolik sebanyak 14 orang (60.9%) dan laki-laki sebanyak 9 orang (39.1%)

Tabel 4.2 Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok

Karakteristik	SM N=23	Obesitas N = 23	P
Umur (tahun)	38.8 ± 6.4	38.5 ± 6.1	0.869
Lingkar pinggang (cm)	96.7±8.3	96.6± 8.1	0.957
IMT (kg/m2)	30.1 ± 2.2	29.4 ± 3.1	0.354
Tekanan Darah (mmHg)			
- Sistolik	120 ± 15.1	113 ± 4.7	0.04*
- Diastolik	76.3 ± 9.1	72.6 ± 6.2	0.203
Triglycerides (mg/dl)	179.8± 58.1	103.6± 39.3	0.001*
HDL cholesterol (mg/dl)	37.6 ± 6.0	53.7 ± 11.4	0.001*
LDL cholesterol (mg/dl)	137.9 ± 21.1	118.2 ± 24.6	0.006*
Glukosa Puasa (mg/dl)	90.9 ± 19.4	84.0 ± 7.9	0.125
Apo A	136.3 ± 20.2	142.8 ± 13.8	0.215
Apo B	112.6 ± 18.8	94.7 ± 18.3	0.02*
Ratio Apo B/ApoA1	0.85 ± 0.2	0.67 ± 0.16	0.02*

Keterangan: Data dalam bentuk Mean±SD. IMT (Indeks Massa Tubuh), HDL-C (High Density Lipoprotein-Cholesterol). *Uji kemaknaan dengan *t-independent*, bermakna jika *p*<0,05

Tabel 4.2 menggambarkan karakteristik subjek untuk individu dengan sindrom metabolik, dimana terjadi peningkatan nilai rata-rata lingkar pinggang yaitu 96.7±8.3 dan 96.6± 8.1 pada kedua kelompok tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut dengan nilai p = 0.957. Indeks masa tubuh pada kedua kelompok hampir sama yaitu 30.1 ± 2.2 pada kelompok SM dan 29.4 ± 3.1 pada kelompok obesitas, tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok tersebut dengan nilai p= 0.354 . Tekanan darah sistolik kelompok SM lebih tinggi (120 ±15.1)

di bandingkan kelompok obesitas (113. ± 4.7), dan secara statistik berbeda secara signifikan dengan nilai p = 0.04. Sementara tekanan diastolik pada kedua kelompok SM (76.3 ± 9.1) dan obesitas (72.6 ± 6.2), tidak berbeda secara signifikan dengan nilai p = 0.203.

Kadar trigeliserida meningkat pada kelompok SM (179.8± 58.1) dibandingkan kelompok obesitas (103.6± 39.3) , berbeda secara signifikan dengan nilai p = 0.000, Nilai rata-rata HDL meningkat (53.7± 11.4) pada kelompok obesitas dibandingkan kelompok SM (37.6 ± 6.0) , berbeda secara signifikan dengan nilai p= 0.000. Nilai rata-rata LDL pada kelompok SM (137.9 ± 21.1) meningkat dibandingkan kelompok obesitas (118.2 ± 24.6), berbeda secara signifikan dengan nilai p= 0.006. Kadar glukosa puasa tidak meningkat pada kelompok, SM (90.9 ± 19.4) dan obesitas (84.0 ± 7.9), tidak berbeda secara signifikan, dengan nilai p=0.125. Nilai apo A pada kelompok SM (136.3 ± 20.2) lebih rendah dari kelompok obesitas (142.8 ± 13.8), tetapi tidak berbeda secara signifikan, dengan nilai p= 0.215. Nilai rata-rata apoB pada kelompok SM (112.6 ± 18.8) dan obesitas (94.7 ± 18.3), berbeda secara signifikan, dengan nilai p=0.02. Nilai rata-rata rasio apoB/apoA1 pada kelompok SM (0.85 ± 0.2) meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok obesitas (0.67 ± 0.16), dan perbedaan ini bermakna secara statistik dengan nilai p=0.02.

Tabel 4.3 Hubungan Masing-Masing Komponen Sindrom Metabolik dengan ApoA1, ApoB dan Rasio ApoB/ApoA1

Komponen SM (IDF)	Apo B		Apo A1		Rasio ApoB/ApoA1	
	r	P	*r*	P	*r*	P
Lingkar pinggang (WC)	0.129	0.395	-0.144	0.340	0.167	0.266
Peningkatan TG	0.441	0.001**	- 0.067	0.660	0.359	0.014*
Hipertensi						
- Sistole	0.121	0.421	-0.053	0.724	0.151	0.316
- Diastole	-0.04	0.686	- 0.063	0.676	0.29	0.851
Penurunan HDL	-0.456	0.001**	0.457	0.001**	-0.576	0.001**
Peningkatan glukosa	0.199	0.185	0.120	0.427	0.069	0.650
Peningkatan LDL	0.897	0.000**	-0.181	0.228	0.726	0.001**

*Uji kemaknaan dengan *t-independent*, bermakna jika *p*<0,05

Tabel 4.3 menggambarkan hubungan masing-masing komponen sindrom metabolik terhadap apoB, apoA1, dan rasio apoB/apoA1, dimana HDL berhubungan dengan apoA1 (*r*=0.457; P=0.001),dan apoB (*r*= -456; P=0.001), serta berhubungan dengan Rasio apoB/apoA1 (*r*= - 0.576; P=0.001). LDL berhubungan dengan apoB dengan *r*=0.897 ; P=0.00, dan dengan Rasio apoB/apoA1 dengan (*r*= 0.726; P=0.001), dan TG berhubungan dengan Apo B (*r*= 0.441;P=0.001) dan dengan rasio apoB/apoA1 dengan (*r*= 0.359; P=0.014)

Tabel 4.4. Karakteristik subjek dengan Rasio apoB/apoA1 kategori resiko kardiovaskular.

	Rasio apoB/apoA1			
	Low risk n = 9 Laki-laki 0.4 - 0.7 Wanita 0.3- 0.6	**Medium risk n = 23** Laki-laki ≥ 0.7-0.9 Wanita ≥0.6-0.8	**High risk n = 14** Laki-laki ≥0.9-1.1 Wanita ≥0.8-1.0	
Umur (tahun)	37.3 ± 3.8	39.4 ± 5.9	38.2 ± 7.8	0.677
Lingkar pinggang (cm)				
- Perempuan	94.5 ± 10.6	91.5 ± 5.6	93.1 ± 7.5	0.711
- laki-laki	102.3 ± 2.3	101.5 ± 6.7	103.5 ± 5.2	0.804
Tekanan Darah (mmHg)				
- Sistolik	115.6 ± 7.3	115.7 ± 12	118.6 ±13.5	0.739
- Diastolik	75.6 ± 7.3	73.9 ± 8.9	74.6 ± 6.9	0.870
Triglycerides (mg/dl)	110.1 ± 44.6	131.2 ± 12.0	179.3 ±78.2	0.014*
HDL cholesterol (mg/dl)	54.9 ± 11	47.6 ± 11.7	36.5 ± 6.5	0.001*
LDL cholesterol (mg/dl)	91.6 ± 15.8	131.2 ± 12	146.4 ± 20.4	0.001*
Glukosa Puasa (mg/dl)	85.0 ± 19.6	85.8 ± 10	91.6 ± 18.8	0.457

Keterangan: Data dalam bentuk Mean±SD.

*Uji kemaknaan dengan *t-independent*, bermakna jika *p*<0,05. Low Risk (Laki-laki ≥ 0.4 - < 0.7 ; Perempuan ≥ 0.3 - < 0.9); Medium Risk (Laki-laki ≥ 0.7 - < 0.9 ; Perempuan ≥ 0.6 – < 0.8) ; High Risk (Laki-laki ≥ 0.9 - < 1.1 ; Perempuan ≥ 0.8 - < 1.0)

Tabel 4.4 menggambarkan karakteristik klinis dari kategori rasio apoB/apoA1. Tren signifikan yang bersifat linear setelah peningkatan rasio apoB/apoA1 terlihat pada komponen TG,HDL-C,LDL-C, dengan P<0.05

BAB 5

PEMBAHASAN

Prevalensi SM sangat bervariasi, hal ini antara lain disebabkan oleh karena adanya perbedaan kriteria diagnosis yang sering digunakan. Penelitian ini menggunakan kriteria *International Diabetes Federation* (IDF), dan didapatkan 23 orang penderita SM yang terdiri dari pria 39.1% dan wanita 60.9%..

Syukran dkk (2005) di Medan melaporkan prevalensi sindroma metabolik pada karyawan perkebunan sebesar 38,8% dengan menggunakan kriteria NCEP ATP III dimana pria 38,12 % sedang wanita 16,67 %.[70]

Sibarani (2006) melaporkan prevalensi SM pada remaja Cina Indonesia yang obesitas di Jakarta sebesar 19.14% untuk laki-laki dan 10.63% pada wanita.[71] Soegondo (2001) di Depok didapati prevalensi SM sebesar 25,7% pada pria dan 25% pada wanita. [22,23]

Pranoto di Surabaya melaporkan prevalensi SM pada penelitian ini sebesar 34 orang (34%) terdiri dari wanita 17.64% dan pria 82.35%.[18]

Chaniago (2008) di Medan melaporkan prevalensi sindrom metabolik mendapatkan angka yang lebih tinggi sebesar 53,8% pada sindroma metabolik menggunakan kriteria IDF dimana wanita 60,6 % lebih banyak dibanding pria 38,4 %.[72]

Obesitas abdominal adalah bentuk dari obesitas yang paling kuat berhubungan dengan sindroma metabolik. Hal ini dapat terlihat secara klinis

dengan meningkatnya lingkar perut, Hal ini menjelaskan kenapa pada pria prevalensi SM lebih meningkat dibandingkan perempuan.

Pada penelitian ini dengan menggunakan kriteria IDF dan kami mendapati perempuan lebih banyak menderita SM sebanyak 14 orang (60.9%) dan laki-laki sebanyak 9 orang (39.1%). Pada penelitian ini didapati wanita lebih banyak dari pria, hal yang sama pernah dilaporkan oleh Chaniago, Rahman di medan. Hal yang berbeda didapati pada penelitian Syukran di Medan, Sibarani, Soegondo di Jakarta dan Pranoto di Surabaya. Mereka melaporkan bahwa SM pada laki-laki lebih banyak dari perempuan. Hal ini mungkin dapat terjadi karena perbedaan kultur, gaya hidup, sosial ekonomi.[72,73,74]

Sargowo (2011) dan Mattson (2010) mendapatkan, hampir semua komponen SM berbeda signifikan antara SM dan obesitas, hanya variabel gula darah puasa dan 2 jam pp yang tidak berbeda bermakna. [19,28]

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa hampir semua variabel SM berbeda secara signifikan antara SM dan obesitas, hanya variabel lingkar pinggang, IMT, kadar gula darah puasa dan tekanan darah diastolik yang tidak berbeda bermakna. Hal ini mungkin karena pasien yang diambil adalah pasien obesitas pada kedua kelompok, sehingga rata-rata IMT dan lingkar pinggang pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna, sementara kadar gula puasa tidak berbeda mungkin karena pada kedua kelompok belum terjadi kelainan metabolisme karbohidrat sehingga masih dapat melakukan kompensasi pada kondisi hiperglikemia, yaitu pankreas akan meningkatkan sekresi insulin untuk mengembalikan glukosa plasma menjadi normal,

sehingga plasma insulin akan meningkat dan kadar glukosa normal kembali. Hal ini yang mungkin terjadi pada kedua kelompok ini, sehingga pada kedua kelompok SM dan obesitas tidak berbeda bermakna.[19]

Pada kondisi SM terjadi peningkatan kadar TG, karena terjadi peningkatan diet aterogenik dan kurangnya aktivitas fisik. Akibat diet aterogenik (tinggi kalori), hepar merangsang VLDL untuk menghasilkan TG yang tinggi, peningkatan LDL, dan penurunan HDL. Selain itu makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol, akan meningkatkan LDL dan TG. Hipertrigliseridemia sering dihubungkan dengan berkurangnya kadar HDL pada obesitas.[75]

Apo B-100 merupakan protein yang terdapat pada VLDL, IDL, LDL.[3,4,5,6] Diantara apolipoprotein, apo B-100 berperan penting sebagai prediktor penyakit jantung koroner. Apo B-100 ternyata lebih akurat untuk mengukur penurunan kadar kolesterol pada dislipidemia. Apo B-100 pada dasarnya bersifat ampifatik, artinya mempunyai area hidrofobik dan hidrofilik, sehingga dapat berinteraksi dengan lingkungan yang mengandung lemak maupun air yang berperan penting pada metabolisme lipoprotein. Melalui studi epidemiologi disimpulkan apoB-100 merupakan parameter yang lebih baik dibandingkan kolesterol, untuk mengenali individu dengan atau tanpa SM, dan berhubungan erat dengan obesitas sentral, resistensi insulin, trombosis, dan peradangan.[76] Hal ini sesuai dengan penelitian yang kami lakukan, yaitu adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok SM dan bukan SM, yang berarti Apo B-100 dapat dijadikan sebagai indikator SM. Ini sesuai dengan penelitian dari Sattar, tapi berbeda pada penelitian Sargowo,

dimana pada penelitiannya tidak ada perbedaan signifikan antara remaja SM dan obesitas.

Apo A-I adalah protein struktural utama untuk HDL, dan mencerminkan sisi atheroprotektif metabolisme lipid.[3,4,5,6] Apo A-I mengindikasikan resiko kardiovaskuler (KV) lebih akurat daripada LDL-C dan lipid lain, sama seperti Apo B-100. Menurut Sormin di makasar rendahnya konsentrasi HDL pada pasien SM berkaitan dengan meningkatnya sekresi hepatik lipoprotein yang kaya akan TG. Selain itu peningkatan TG pada subjek SM memicu kerja CETP, sehingga mengakibatkan ketidak stabilan partikel HDL yang kaya TG sehingga akan cepat dikeluarkan dari plasma. Proses transfer kolesterol ester dari HDL ke partikel lipoprotein yang mengandung apoB untuk ditukar dengan TG (yang dimediasi oleh CETP) sehingga kecepatan keluarnya HDL dari plasma akan semakin meningkat.

Pada penelitian kami mendapati bahwa Nilai apo A pada kelompok SM (136.3 ± 20.2) lebih rendah dari kelompok obesitas (142.8 ± 13.8), tetapi tidak berbeda secara signifikan, dengan nilai p= 0.215. Hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dengan penurunan HDL pada kelompok SM. Hal ini mungkin dikarenakan sampel yang digunakan sebagai kontrol adalah pasien obesitas atau sudah terjadi perubahan-perubahan pada fraksi lemak, sehingga kadarnya tidak terlalu berbeda pada kedua kelompok.

Rasio apoB/apoA1 merupakan marker baru penyakit kardiovaskuler pada penderita SM. Dengan menggabungkan kedua penanda dalam rasio, kita mendapatkan sinergi dan peningkatan daya prediksi [5,8]

Penelitian ini bertujuan untuk menilai dan membandingkan rasio apoB/apoA1 pada kelompok obesitas SM dan obesitas. Pada penelitian Mattson (2010) dan Lind (2006) melaporkan bahwa rasio ini lebih tinggi pada kelompok SM, Hal ini sesuai dengan penelitian kami dimana terjadi peningkatan rasio apoB/apoA1 pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas, yaitu (0.85 ± 0.2) dan (0.67 ± 0.16), dengan nilai p=0.02.

Hubungan masing-masing komponen sindrom metabolik terhadap apoB, apoA1, dan rasio apoB/apoA1, dimana HDL berhubungan signifikan dengan apoA1 dan apoB, sementara LDL berhubungan dengan apoB. Rasio apoB/apoA1 berhubungan secara signifikan dengan HDL dan LDL, hal ini sama dengan penelitian dari Mattson (2010), dimana dia menghubungkan komponen SM dengan ApoB dan apoA1 dimana apoA1 berhubungan signifikan dengan HDL..

Trend signifikan yang bersifat linear setelah peningkatan rasio apoB/apoA1 terlihat pada komponen TG,HDL-C,LDL-C, dengan $P<0.05$. dimana TG, LDL-C cenderung meningkat sesuai dengan peningkatan resiko, sementara HDL-C cenderung turun sesuai peningkatan resiko.

Kelebihan dari studi ini adalah penelitian ini dilakukan pada orang-orang dari berbagai usia, juga termasuk orang-orang muda. Populasi studi kami terdiri dari individu tanpa diketahui penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi atau dislipidemia. Selain peningkatan lingkar pinggang dan IMT mereka dianggap sehat. Namun karena peningkatan lingkar pinggang dan IMT, mereka berada dalam risiko untuk perkembangan penyakit kardiovaskular.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Rasio apoB/apoA-I lebih tinggi pada kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas obesitas.
2. Terjadi perbedaan karakteristik antara kedua kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas, dimana hampir rata-rata komponen yang kita bandingkan berbeda secara bermakna
3. Ada korelasi antara kadar TG,LDL dan HDL dengan peningkatan rasio apoB/apoA-I , ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar LDL dan TG serta penurunan kadar HDL mempengaruhi nilai apoB/apoA-I.

6.2. Saran

1. Keterbatasan penelitian ini karena penelitian ini sangat sederhana dengan jumlah sampel yang sedikit serta waktu yang terbatas. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih lama, sehingga penelitian ini dapat lebih representatif.
2. Metode potong lintang ini memiliki keterbatasan dalam penarikan kesimpulan. Sehingga dibutuhkan metode yang lebih baik lagi sehingga bisa didapatkan kesimpulan yang lebih akurat.

BAB 7

RINGKASAN

Belakangan ini terlihat adanya kecenderungan mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler yang kembali meningkat. Alasan yang paling rasional untuk menjelaskan perubahan fenomena epidemiologi dari penyakit kardiovaskuler ini adalah adanya peningkatan keadaan yang dikenal sebagai sindrom metabolik (SM), yaitu suatu kumpulan gangguan metabolisme dan klinis yang ditandai oleh adanya penurunan HDL kolesterol, peningkatan trigliserida, gula darah yang tinggi, resistensi insulin, obesitas, dan hipertensi. Sindrom metabolik (SM) diprediksi menyebabkan kenaikan 2 kali lipat resiko terjadinya penyakit jantung dan 5 kali lipat resiko terjadinya diabetes mellitus (DM) type 2.

Faktor-faktor penyebab obesitas masih terus diteliti, faktor lingkungan maupun genetik berperan dalam terjadinya obesitas, faktor genetik juga menentukan ukuran sel adiposa serta distribusi lemak tubuh, sehingga peran lipid pada SM dan obesitas sangat penting.

Lipoprotein terdiri dari trigliserida dan kolesterol ester, yang dikelilingi oleh bagian permukaan yang bersifat polar yaitu fosfolipid, kolesterol bebas dan apolipoprotein. Karena lipid tidak larut dalam air, cara pengangkutannya dalam plasma yang berbahan dasar air akan dipecahkan dengan cara menggabungkan lipid non polar (triasilgliserol dan ester kolesteril) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) dan protein untuk menghasilkan lipoprotein yang dapat bercampur dengan air.

Apolipoprotein B (apoB) merupakan apoprotein yang terbesar dalam fraksi VLD. ApoB, menunjukkan struktural protein untuk partikel atherogenik dan bertanggung jawab untuk transport lipid dari hati dan usus ke jaringan perifer. Apolipoprotein B terdiri dari apo B-48 dan apo B-100. Dari penelitian terbukti bahwa apoB-100 merupakan prediktor PJK yang lebih baik, serta akan memberi tambahan pada pemeriksaan lipid dan lipoprotein yang sangat penting untuk diagnosis. Apo B dapat meningkat pada keadaan anoreksia, sindroma cushing, stress, diabetes, penyakit hati, kehamilan, kerusakan ginjal, hiperkolesterenemia, defek reseptor LDL, obstruksi empedu, dan nefrotik sindrom. Nilai apo B menurun pada malnutrisi, anemia kronik, hipertiroid, ,penyakit hati, α-β-lipoproteinemia, sepsis, dan penggunaan kontrasepsi yang mengandung estrogen.

Apolipoprotein A-I (apo A-I) merupakan protein struktural yang utama dan terbesar dari fraksi HDL dan mencerminkan sisi atheroprotektif metabolism lipid. ApoA-I diproduksi di hati dan usus dan bertanggung jawab untuk memulai transport kolesterol balik. Kadar apo A-I meningkat pada kehamilan, penyakit hati, dan penggunaan pil kontrasepsi yang mengandung estrogen. Kadarnya menurun pada hypo-α-lipoprotein (mis: Tangier disease), kolestasis, sepsis, aterosklerosis.

Jika kita mengukur baik apo B dan apo A-I dan mengekspresikan mereka sebagai rasio apoB/apoA-I, kita mendapatkan penanda risiko kardiovaskular yang kuat. Dengan menggabungkan kedua penanda dalam rasio, kita mendapatkan sinergi dan peningkatan daya prediksi. Pengukuran kadar baik apoB dan apoA-I menggunakan Imunoturbidimetri dan

imunonephelometri. Menurut College of American Pathologists Proficiency Testing Survey, semua laboratorium klinik di Amerika yang terlibat pada pengukuran apo A-I dan apo B-100, menggunakan salah satu dari dua metode ini.

Penelitian dilakukan untuk mengetahui sejauh mana perbedaan rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan kelompok obesitas. Penatalaksanaan penelitian dilakukan secara potong lintang pada periode Oktober 2012 sampai April 2013 dengan memeriksa ratio apoB/apoA-I pada 23 orang penderita SM di Poli Endokrin Departemen Penyakit Dalam RSUP H Adam Malik Medan dan 23 orang obesitas sebagai kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pada penelitian didapatkan perbedaan bermakna antara rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas. Dimana nilai rata-rata rasio apoB/apoA1 pada kelompok SM (0.85 ± 0.2). Lebih tinggi secara dibandingkan kelompok obesitas (0.67 ± 0.16), dan pada uji statistik independent t test didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai p=0.02. Nilai apo A pada kelompok SM (136.3 ± 20.2) lebih rendah dari kelompok obesitas (142.8 ± 13.8) dengan nilai p= 0.215. Nilai rata-rata apoB pada kelompok SM (112.6 ± 18.8) dan obesitas (94.7 ± 18.3), dengan nilai p=0.02.

Dengan menggunakan uji korelasi Pearson, didapatkan adanya korelasi antara HDL dengan apoA1 (R=0.457; P=0.001), dengan apoB (R= -456; P=0.001), serta dengan Rasio apoB/apoA1 (R= - 0.576; P=0.001). LDL berhubungan dengan apoB dengan R=0.897;P=0.00, dan Rasio apoB/apoA1

dengan (R= 0.726;P=0.001). TG berhubungan dengan ApoB (R= 0.441;P=0.001) dan dengan rasio apoB/apoA1 dengan (R= 0.359; P=0.014).

Dengan menggunakan uji ANOVA didapatkan Tren signifikan yang bersifat linear setelah peningkatan rasio apoB/apoA1 terlihat pada komponen TG, HDL-C, LDL-C, dengan P<0.05

Dari penelitian ini juga didapatkan perbedaan bermakna antara rasio apoB/apoA-I pada kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas. Juga dijumpai perbedaan karakteristik antara kedua kelompok SM dibandingkan dengan kelompok obesitas, dimana hampir rata-rata komponen yang kita bandingkan berbeda secara bermakna. Pada penelitian ini juga didapatkan adanya korelasi antara kadar TG,LDL dan HDL dengan peningkatan rasio apoB/apoA-I , ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar LDL dan TG serta penurunan kadar HDL mempengaruhi nilai apoB/apoA-I

DAFTAR PUSTAKA

1. Botham KM, Mayes PA. Pengangkutan dan penyimpanan lipid. In: Wulandari N, Rendy L, Dwijayanthi L, Liena, Dany L, Rachman LY,ed. *Biokimia Harper.* 27th ed. Jakarta: EGC; 2006:225-249.
2. Zannis VI, Kypreos KE, Dimitris AC. Lipoproteins and atherogenesis. In: Loscalzo J,ed. *Molecular Mechanisms of Atherosclerosis*. USA: Taylor & Francis; 2005: 154-244.
3. Waldius G, Jungner I. The Apo B / Apo A-1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy. A review of the evidence. *Jour Of Int Med*.2006; 259: 493-519
4. Mc Queen MJ. Hawken S, Wang X. INTERHEART study investigator et al. lipids, lipoprotein, and apolipoprotein as risk marker of myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study) ; A Case Control Study. *Lancet*.2008; 372: 224-233.
5. Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Waldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS)
6. Riediger ND, Bruce SG, Young TK. Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation. *Prev Chronic.Dis*.2011;8(1):http://www.cdc.gov/pcd/issues/2011/jan/09_0216.htm. Accessed Desember 20, 2011.

7. Kibak P. Predicting heart attack risk, more evidence suggests apolipoprotein ratio beter than cholesterol ratio, clinical laboratory strategiest. *Lancet* 2008; 372: 224-33.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 Countries (The INTERHEART Study) : Case- Control Study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
9. Kulkarni K, Tiwari H, Moore L, Jones S. A novel approach to measure apolipoprotein B / apolipoprotein A-1 ratio using the vertical auto profil method. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007; 4: 266.
10. Sachu P, Philips A, Sheriff DS. Apo B/ Apo A-1 ratio a better predictor of coronary artery disease in patient with or without type II diabetes mellitus. *International Journal Of Applied Biologis and Pharmaceutical Technology.* 2011; 2: 153.
11. Mc Phee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. Prevention of overweight and obesity. In: *Lange Current Medical Diagnosis & Treatment*. California: Mc Graw Hill; 2011: 14-15.
12. Toth P, Sica DA, *Clinical Challenges in Lipid Disorders*. Oxford: Atlas Medical Publishing; 2008: 1-283.
13. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH. *Davidson's Principles & Practice of Medicine*: Elsevier; 2010: 803-804.
14. Grundi SM, Cleeman JI, Daniels SR. et al. Diagnosis and management of the metabolik syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.

15. Renaldi O. Peran adiponektin terhadap kejadian resistensi insulin pada sindrom metabolik. *Medicinus*. 2009; 22: 65-70
16. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F,et al. *International Diabetes Federation (IDF). The IDF Consensus Worldwide Definition Of The Metabolic Syndrome*. 2006: 1-23
17. Sormin IP, Lukito W, Wijaya A, As'ad S. Negative impact of inflamation and insulin resistance on the biogenesis of HDL-C in Indonesian men with metabolic syndrome. *Med J Indones*. 2010; 19: 36-45
18. Pranoto A, Kholili U, Tjokroprawiro A, Sutjahjo A, Murtiwi S, Soebagijo AS. Metabolic syndrome as observed in Surabaya. Universitas Airlangga
19. Sargowo D, Andarini S. Pengaruh komposisi asupan makanan terhadap komponen sindrom metabolik pada remaja. *J Kardiol Indones*. 2011; 32: 14-23.
20. Background Study RPJMN 2010-2014. *Kementrian Negara Perencanaan Pembangunan Nasional. Badan Perencanaan Pembangunan Nasional* ; 2009.
21. Pusparini. Obesitas sentral, sindroma metabolik dan diabetes melitus tipe dua. *Universa Medicina*. 2007; 26: 195-264.
22. Soegondo S. Prinsip pengobatan diabetes, Obat hipoglikemik oral dan insulin. Dalam: Soegondo S, Soewondo P dan Subekti I, ed. *Diabetes Melitus : Penelitian Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
23. Soegondo S. Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome clinical practice. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2005; 37:177-183.

24. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, et al. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke*. 2004; 35: 000-000.

25. Lind L, Vessby B, Sundström J. The apolipoprotein B/A1 ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 406-410.

26. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ,et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the quebec cardiovascular study. *Circulation.* 1996; 94: 273-278

27. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *European Heart Journal.* 2005; 26: 271-278

28. Mattsson N, Magnussen CG, Rönnemaa T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A. et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in young adults: roles of apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, C-Reactive Protein, and secretory phospholipase A2: The cardiovascular risk in young finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1861-1866.

29. Pownall HJ, Gotto AM, Human Plasma Lipoprotein Metabolism. In: Ballantyne CM. ed. *Clinical Lipidology: A Companion To Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier*;* 2009: 1-10

30. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. In: Becker. ed. *Principles and Practice Of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Co; 1995: 1369-1401.
31. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486–97.
32. Moffatt RJ, Stamford B. *Lipid Metabolism and Health*. USA: Taylor & Francis Group; 2006: 147-163.
33. Walldius G , Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *Intern Med*. 2006; 259: 493–519.
34. Barter PJ, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person / ten-country panel. *J Intern Med*. 2006; 259: 247-258.
35. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*. 2006; 259: 437-46.
36. *Manual Cobas Integra*. Roche Indonesia
37. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010: 323-346
38. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*. 2006; 259: 437-46.

39. Waldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006; 259: 259-66

40. Thompson A, Danesh J. Association between apolipoprotein B, apolipoprotein AI , the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259: 481-492.

41. Yusuf S, Mente A, Islam S, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction. a case-control study of 26.903 subjects from 52 countries. *Journal of the American College of Cardiology*.2010; 55: 2390-98

42. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. ed. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4ed. India: Elsevier; 2006: 958-959.

43. *Immunoturbidimetry vs Nephelometry*, Randox Indonesia

44. Marmer DJ, Hurtubise PE. Nephelometric and immunturbidimetric. In: Diamandis EP, Christopoulos TK, ed. *Immunoassay*. Academic press.California; 1996: 371-385

45. McPhee SJ, Ganong WF. *Patofisiologi Penyakit. Pengantar Menuju Kedokteran Klinis* 5th ed. Jakarta: EGC; 2007.

46. Silbernagl S, Lang F. Alih Bahasa Setiawan I, Mochtar I. *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi.* Jakarta : EGC. 2006.

47. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365: 1415-28

48. Inoue S, Zimmet P, et al. *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and It's Treatment.WHO Western Asia-Pasific Perspective. Australia*; 2000.

49. Mittal S. The *Metabolic Syndrome in Clinical Practice*. Springer-Verlag; 2008.

50. Byrne CD, Wild SH. *The Metabolic Syndrome*. England: John Wiley & Sons; 2005

51. Kaplan NM. The deadly quarted. upperbody obesity, glucose intolerance, hypertrigliseridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-20

52. Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provision report of a WHO consultation. *Diabet Med*.1998;15: 539-53.

53. Eckel RH, The metabolic syndrome . In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010 :259

54. Leslie, B. Metabolic syndrome: Historical perspectives. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2005; 330(6) : 264-268.

55. Reaven G.M., Insulin resistance and its consequences: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and Coronary heart disease. In: LeRoith D., Taylor S.I., and Olefsky J.M., ed. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Lippincott-Raven;1996: 509-519.

56. Krentz,AJ, Wong ND. *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease, Epidemiology, Assessment, and Management*, New York,NY

57. Soegondo S. Obesitas pada sindroma metabolik : penyebab atau akibat. In: Setiati S, Alwi I, Simadibrata M, Sari NK, Chen K ed. *Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) Ilmu Penyakit Dalam 2005*. Jakarta: Departemen Penyakit Dalam UI. 2005: 83-86

58. Petrucelli OM. The metabolic syndrome. *Northeast Florida Medicine*.2008; 59: 18-21.

59. Davies TF, et al. *A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology*. Humana Press, 2008

60. Aquilante CL, Griend JP. Metabolic syndrome *pharmacotherapy self-assessment program*. 2008; 6: 109-128.

61. Petit W, Adamec C. *The Encyclopedia of Endocrine Diseases and Disorders*. New York: Facts on file, Inc; 2005: 145-148.

62. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. USA: McGraw-Hill; 2008.

63. Krentz,AJ. *Insulin Resistance a Clinical Handbook*. Germany: Blackwell Science Ltd ;2002: 1-9

64. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F,et al. *IDF Consensus Group. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents – an IDF Consensus Report*; 2007

65. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2444-2449.

66. McTernan P, Kumar S. Pathogenesis of obesity-related type 2 diabetes. In: Barnett AH, Kumar S.ed. *Obesity & Diabetes*. USA: John Wiley & Sons; 2004: 49-78

67. Thompson G, Morrell J, Wilson P. *Dyslipidaemia in clinical practice*.2nd ed. UK: Informa Healthcare; 2006. p21-29.

68. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metode Penelitian Klinis* 3th ed Jakarta: Sagung Seto; 2008.

69. Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan , Depkes RI. *Pedoman Pengukuran dan Pemeriksaan*. Riset Kesehatan Dasar 2007

70. Syukran OKA, Mardianto, Lindarto D, Bahri C, Piliang S. Sindroma metabolik pada karyawan/staf perkebunan. Dalam : Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, dkk (editors). *The Metabolic Syndrome (The MetS). Anticipating Life Style Related Diseases*. Jakarta.2005;105-11

71. Sibarani RP, Rudijanto A, Dekker J, Hiene RJ. The petai china study: metabolic syndrome among obese Indonesian chinese adolescent. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*.2006; 38:142-144.

72. Chaniago LS. *Penyakit Arteri Perifer Pada Sindroma Metabolik.*Disertasi di Bagian/SMF Penyakit Dalam FK-USU/RSUP H Adam Malik Medan. 2007.USU e-Repository

73. Rahman S. *Perbandingan Kadar Adiponectin Pada Penderita Sindroma Metabolik dengan Penderita DM Tipe 2 Baru.* Disertasi di Bagian/SMF Penyakit Dalam FK-USU/RSUP H Adam Malik Medan. 2007.USU e-Repository

74. Sawant A, Mankeshwar R, Raghavan R.et al. Prevalence of metabolic syndrome in urban india. *Cholesterol*. 2011; 1-7.

75. Richard EB, Robert MK,Hal BJ. Defect in metabolism of lipids. In: *Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed*.Philadelphia,Pennsylvania.2004;448

76. Sattar N, Ken W, Allan DS, Ralph DA, Steven M. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patiens with the metabolic syndrome in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation* 2004;110: 2687-2693