



Analisis rasio profil lipid kolesterol total, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan trigliserida pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DM-2) dengan dan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik

Putri Hidayasyah Purnama Lestari^{1*}, Nurahmi², Tenri Esa³, Liong Boy Kurniawan⁴

ABSTRACT

Background: One of the serious macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus is a diabetic foot ulcer. Besides causing chronic complications of diabetes, poor glycemic control can also cause dyslipidemia, which plays a role in diabetic foot ulcers' pathophysiology. The ratio of total cholesterol/HDL cholesterol, LDL cholesterol/HDL cholesterol, and triglyceride/HDL ratio play a role in the pathophysiology of endothelial dysfunction closely related to diabetic foot ulcers.

Methods: A retrospective study was performed at the DR. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, by taking secondary data from type 2 DM patient medical records from January 2018 to September 2019. The study sample consisted of forty-seven patients with diabetic foot ulcer complications and 50 patients without diabetic

foot ulcers. Chi-Square, Independent T test, and Mann-Whitney test were used as statistical analysis by SPSS version 17 for Windows.

Results: Total cholesterol to HDL ratio and LDL to HDL ratio are significantly greater in type 2 DM patients with diabetic foot ulcer compare to those without diabetic foot ulcers (7.70 ± 6.62 vs. 5.21 ± 1.55 , $p=0.040$ and 4.93 ± 4.75 vs. 3.21 ± 1.16 , $p=0.014$, respectively). There is no significant difference in triglycerides to HDL ratio in type 2 DM with and without diabetic foot ulcers (7.73 ± 8.82 vs. 4.43 ± 3.44 , $p=0.053$). Receiver Operating Curve (ROC) analysis has found cut-off of Total Cholesterol to HDL ratio is 7.13 and LDL to HDL ratio is 3.58.

Conclusion: Total cholesterol to HDL ratio and LDL to HDL ratio are show more relationship with diabetic foot ulcer events.

Keywords: Diabetic Foot Ulcer, Ratio, Total Cholesterol, HDL, LDL, Triglycerides

Cite This Article: Lestari, P.H.P., Nurahmi., Esa, T., Kurniawan, L.B. 2020. Analisis rasio profil lipid kolesterol total, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan trigliserida pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DM-2) dengan dan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1333-1340. DOI: [10.15562/ism.v11i3.764](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.764)

ABSTRAK

Latar Belakang: Komplikasi makrovaskuler yang serius dari dari diabetes melitus tipe 2 salah satunya adalah ulkus kaki diabetik. Kontrol glikemik yang buruk, selain dapat menyebabkan komplikasi kronik dari diabetes, juga dapat menyebabkan dislipidemia yang berperan dalam patofisiologi terjadinya ulkus kaki diabetik. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL, kolesterol LDL/kolesterol HDL, dan rasio trigliserida/HDL berperan dalam patofisiologi disfungsi endotel yang erat kaitannya dengan komplikasi ulkus kaki diabetik.

Metode: Penelitian retrospektif ini dilakukan pada Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan mengambil data rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 periode Januari 2018 sampai September 2019. Sampel penelitian terdiri dari empat puluh tujuh pasien diabetes melitus dengan komplikasi ulkus kaki diabetik dan lima puluh pasien tanpa komplikasi ulkus kaki

diabetik. Uji statistik yang digunakan adalah Chi Square, uji T tidak berpasangan, dan uji Mann-Whitney dengan SPSS versi 17 untuk Windows.

Hasil: Rasio kolesterol total/HDL dan LDL/HDL berturut-turut lebih besar pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dibandingkan tanpa ulkus kaki diabetik ($7,70 \pm 6,62$ vs $5,21 \pm 1,55$, $p = 0,040$ dan $4,93 \pm 4,75$ vs $3,21 \pm 1,16$, $p=0,014$). Tidak terdapat perbedaan bermakna rasio trigliserida/HDL pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik ($7,73 \pm 8,82$ vs $4,43 \pm 3,44$, $p=0,053$). Menurut analisis *Receiver Operating Curve (ROC) cutoff* rasio kolesterol total/HDL sebesar 7,13 sedangkan untuk rasio LDL/HDL dipilih *cutoff* 3,58.

Kesimpulan: Rasio Kolesterol total/HDL dan rasio LDL/HDL menunjukkan hubungan dengan kejadian ulkus kaki diabetik.

Kata kunci: Ulkus Diabetik, Rasio, Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserida.

Sitasi Artikel ini: Lestari, P.H.P., Nurahmi., Esa, T., Kurniawan, L.B. 2020. Analisis rasio profil lipid kolesterol total, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan trigliserida pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DM-2) dengan dan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1333-1340. DOI: [10.15562/ism.v11i3.764](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.764)

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

²Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, RSUD Kota Makassar, Indonesia

³Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, RSKD Dadi Makassar, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, RSPTN Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Korespondensi:

Putri Hidayasyah Purnama Lestari; Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia;
putriummighazi@gmail.com

Diterima: 07-06-2020
Disetujui: 29-10-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit kronik yang ditandai oleh peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal atau hiperglikemia.¹ Sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes adalah diabetes melitus tipe 2.¹ Hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh tidak adekuatnya produksi insulin atau ketidakmampuan tubuh untuk berespon terhadap insulin atau kondisi yang dikenal dengan istilah resistensi insulin. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* prevalensi diabetes di Indonesia pada tahun 2017 menempati urutan ke 7 di dunia dengan jumlah penderita sebanyak 10,3 juta orang dengan 73,7 % di antaranya tidak terdiagnosis.^{1,2} Diperkirakan pada tahun 2045, angka kejadian diabetes melitus di Indonesia akan mencapai 16,7 juta kasus. Setiap delapan detik diperkirakan 1 orang meninggal dunia akibat diabetes dan komplikasinya.^{1,2}

Hiperglikemia kronik akibat resistensi insulin lebih sering terjadi pada diabetes melitus tipe 2 dan menyebabkan komplikasi diantaranya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskuler.³ Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes yang diperkirakan terjadi pada 15 % kasus diabetes.^{3,4} Patofisiologi ulkus kaki diabetik merupakan interaksi antara neuropati, iskemia, dan infeksi yang diawali oleh hiperglikemia. Hiperglikemia yang berkepanjangan akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif pada sel saraf dan berakibat terjadinya neuropati perifer.^{4,5} Neuropati perifer dapat berupa neuropati sensoris, neuropati motorik dan neuropati otonom. Neuropati sensoris menyebabkan pasien dengan diabetes kehilangan sensasi terhadap perubahan suhu dan tekanan. Neuropati motorik dapat menyebabkan kekakuan pada sendi.^{4,5} Sedangkan neuropati otonom menyebabkan gangguan pada kelenjar keringat sehingga menyebabkan kulit menjadi kering dan lebih mudah terluka. Disfungsi sel saraf akibat adanya glikosilasi pada protein sel saraf menyebabkan terjadinya iskemia. Interaksi antara faktor-faktor tadi menyebabkan kaki pada penderita diabetes lebih mudah terluka dan berakibat terjadinya ulkus.⁶ Selain itu, keadaan hiperglikemia juga dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskuler yang akan semakin memperberat derajat iskemia pada ulkus.⁶ Parameter kontrol glikemik pada pasien diabetes yaitu HbA1c. Meningkatnya kadar HbA1c merupakan faktor resiko komplikasi vaskuler pada diabetes. Selain itu, kontrol glikemik yang buruk juga dapat menyebabkan dislipidemia dengan peningkatan trigliserida dan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (Kolesterol LDL) dan menurunnya kolesterol *High Density Lipoprotein* (kolesterol HDL).³⁻⁷

Selanjutnya peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta menurunnya kolesterol HDL dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Kombinasi antara aterosklerosis dan neuropati dapat mempercepat munculnya keadaan *Peripheral Artery Disease* (PAD) yang erat kaitannya dengan ulkus kaki diabetik.^{5,6} *High Density Lipoprotein* memiliki fungsi penting dalam mengurangi resiko aterosklerosis, sedangkan trigliserida dan LDL memiliki peranan yang penting dalam peningkatan resiko aterosklerosis karena berperan dalam kejadian aterogenik.^{5,6} *High Density Lipoprotein* juga bertindak sebagai agen anti inflamasi, antioksidan dan antiaterosklerosis serta melindungi endotel terhadap efek berbahaya dari LDL dengan cara mencegah oksidasi LDL, menghambat migrasi makrofag dan meningkatkan efluks LDL teroksidasi dari *foam cell*. Penelitian yang dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa kadar HbA1c, kolesterol total, trigliserida, HDL, hingga HSP10 ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan ulkus kaki diabetik dibandingkan dengan pasien tanpa ulkus kaki diabetik sehingga dijadikan parameter target terapi DM-2.⁸

Rasio kolesterol total/ kolesterol HDL dan LDL/ kolesterol HDL dikenal dengan istilah Indeks Castelli.⁹⁻¹¹ Rasio kolesterol total/HDL dan LDL/ HDL adalah indikator resiko vaskular, yang nilai prediktifnya lebih besar dari parameter tunggal kolesterol total, HDL, dan atau LDL saja.¹¹ Menurut *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ATP III rasio kolesterol total/HDL yang ideal adalah < 4,5 untuk laki-laki dan < 4 untuk perempuan sedangkan rasio LDL/HDL yang ideal adalah < 3,0 untuk laki-laki dan < 2,5 untuk perempuan.⁹⁻¹²

Penelitian tentang rasio kolesterol total/HDL di Indonesia dilakukan oleh Sagitania D et al., dimana ditemukan bahwa rasio kolesterol total/ HDL pada diabetes melitus tipe 2 tanpa komplikasi ulkus lebih kecil dibandingkan dengan penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetik.¹³ Penelitian Ain QU et al., menyatakan bahwa rasio trigliserida/HDL dapat digunakan untuk mendeteksi komplikasi hipertensi, diabetes, dan obesitas.¹⁴ Penelitian oleh Aryal M et al., menyatakan bahwa meningkatnya rasio trigliserida/ HDL dan LDL/ HDL mengindikasikan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular yang akan datang pada diabetes mellitus tipe 2.¹⁵ Peningkatan rasio trigliserida/ kolesterol HDL dapat memprediksi resistensi insulin, ukuran partikel LDL, keberadaan *small dense LDL* dan resiko penyakit jantung.¹⁶

Data tentang rasio kolesterol total/ kolesterol HDL, kolesterol LDL/ kolesterol HDL dan trigliserida/HDL pada ulkus khususnya di Makassar, sejauh pengetahuan peneliti masih

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin

| Karakteristik | Diabetes melitus tipe 2 (N=97) | | P |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------|
| | Tanpa komplikasi (n=50) | Dengan komplikasi (n=47) | |
| Jenis Kelamin, n (%) | | | |
| Laki-laki | 22 (44) | 23 (49) | 0,686 ^a |
| Perempuan | 28 (56) | 24 (51) | |
| Umur (Tahun) (rerata±SB) | 55,8±12,6 | 54,4±9,4 | 0,535 ^b |

^aUji *Chi Square*; ^bUji T tidak berpasangan; nilai p dikatakan bermakna apabila < 0,05

terbatas. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk meneliti tentang rasio-rasio tersebut pada pasien dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus kaki diabetik dan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi memprediksi kejadian ulkus kaki diabetik berdasarkan rasio kolesterol total/ kolesterol HDL, kolesterol LDL/ kolesterol HDL dan trigliserida/ kolesterol HDL. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai perbedaan rasio berdasarkan rasio kolesterol total/ kolesterol HDL, kolesterol LDL/ kolesterol HDL dan trigliserida/HDL pada diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus kaki diabetik dan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang dilakukan dengan mengambil data sekunder dari Instalasi Rekam Medis RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari bulan Januari tahun 2018 - bulan Juni 2019. Dari 215 pasien dengan komplikasi ulkus dan 316 pasien tanpa komplikasi ulkus, yang memenuhi kriteria inklusi adanya data laboratorium yang lengkap yaitu 47 subjek penelitian dari kelompok ulkus dan 50 subjek penelitian dari kelompok tanpa ulkus. Sehingga didapatkan total 97 subjek penelitian. Pasien yang memiliki riwayat penggunaan obat-obat penurun kolesterol yang tercantum dalam rekam medik seperti golongan statin, fibrat dan asam nikotinic dalam jangka waktu 1 bulan dieksklusi. Karakteristik dasar pasien yaitu umur, jenis kelamin juga diambil dari rekam medik pasien.

Data laboratorium yang diambil meliputi HbA1c, kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida. Rasio kolesterol total/HDL diperoleh dengan membagi nilai kolesterol total dengan kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/ kolesterol HDL diperoleh dengan membagi nilai kolesterol LDL dengan kolesterol HDL, dan rasio trigliserida/

kolesterol HDL diperoleh dengan membagi nilai trigliserida dengan kolesterol HDL.

Data yang terkumpul lalu dianalisis dengan software *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)* versi 17 untuk Windows. Uji normalitas data menggunakan Kolmogorov smirnov. Uji statistik yang digunakan adalah *Chi Square*, uji T tidak berpasangan, uji *Mann-Whitney*. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin ditampilkan pada **Tabel 1**. Subjek penelitian sebanyak 97 orang dengan kelompok ulkus kaki diabetik sebanyak 47 orang dan kelompok tanpa komplikasi ulkus diabetik sebanyak 50 orang. Kelompok DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik sebanyak 49 % adalah laki-laki dan 51% adalah perempuan. Sebanyak 44 % dari kelompok tanpa ulkus adalah laki-laki dan sisanya 56% adalah perempuan. Perempuan lebih banyak menderita diabetes melitus tipe 2 dengan rerata usia 55,8±12,6 tahun pada kelompok tanpa ulkus kaki dan 54,4±9,4 tahun pada kelompok dengan ulkus (**Tabel 1**).

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kadar HbA1c dan profil lipid pada DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dan tanpa ulkus kaki diabetik ditampilkan pada **Tabel 2**. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dan tanpa ulkus kaki diabetik dengan $p=0,931$. Kadar kolesterol total lebih tinggi secara bermakna pada pasien DM tipe 2 tanpa ulkus kaki diabetik (204±52 mg/dL) dibandingkan tanpa ulkus kaki diabetik (170±74 mg/dL) dengan $p=0,010$. Hal yang sama didapatkan pada kadar HDL, yaitu lebih tinggi secara bermakna pada pasien DM tipe 2 tanpa ulkus kaki diabetik (42±9 mg/dL) daripada dengan ulkus kaki diabetik (31±19 mg/dL) dengan $p=0,001$. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar LDL dan trigliserida pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dan tanpa ulkus kaki diabetik ($p>0,05$) (**Tabel 2**).

Tabel 3 menunjukkan perbandingan rasio kolesterol total/HDL, trigliserida/HDL, LDL/HDL pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dan tanpa ulkus kaki diabetik. Rasio kolesterol total/HDL lebih besar secara bermakna pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik (7,70±6,62) daripada yang tidak mengalami ulkus kaki diabetik (5,21±1,55) dengan $p=0,040$. Hal yang sama didapatkan pada rasio LDL/HDL, yaitu lebih besar secara bermakna pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik (4,93±4,75) daripada yang tidak mengalami ulkus kaki diabetik (3,21±1,16) dengan

Tabel 2. Perbandingan nilai HbA1c dan profil lipid pada kedua kelompok subjek penelitian

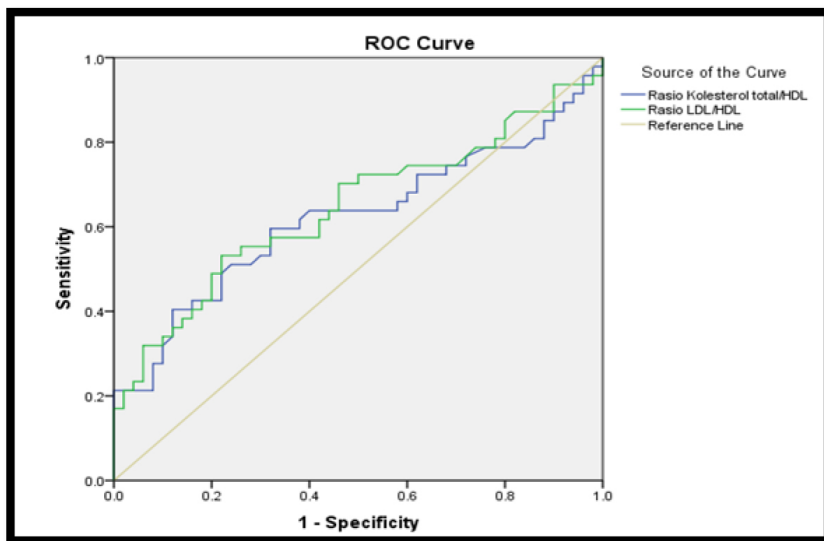
| Karakteristik | Diabetes melitus tipe 2 (N=97) | | P |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------|
| | Tanpa komplikasi (n=50) | Dengan komplikasi (n=47) | |
| HbA1c (%) (rerata±SB) | 9,1±2,2 | 9,1±2,3 | 0,931 ^a |
| Kolesterol total (mg/dL) (rerata±SB) | 204±52 | 170±74 | 0,010 ^b |
| Kolesterol HDL (mg/dL) (rerata±SB) | 42±9 | 31±19 | 0,001 ^b |
| Kolesterol LDL (mg/dL) (rerata±SB) | 132±46 | 112±59 | 0,083 ^b |
| Trigliserida (mg/dL) (rerata±SB) | 169±104 | 142±88 | 0,151 ^b |

^aUji Mann Whitney; ^bUji T tidak berpasangan; nilai p dikatakan bermakna apabila < 0,05

Tabel 3. Perbandingan rasio kolesterol total/ kolesterol HDL, Trigli serida/ kolesterol HDL, kolesterol LDL/ kolesterol HDL

| Karakteristik | Diabetes melitus tipe 2 (N=97) | | p |
|--|--------------------------------|--------------------------|--------|
| | Tanpa komplikasi (n=50) | Dengan komplikasi (n=47) | |
| Kolesterol total/ kolesterol HDL (rerata±SB) | 5,21±1,55 | 7,70±6,62 | 0,040* |
| Trigliserida/ kolesterol HDL (rerata±SB) | 4,43±3,44 | 7,73±8,82 | 0,053 |
| Kolesterol LDL/ kolesterol HDL (rerata±SB) | 3,21±1,16 | 4,93±4,7 | 0,014* |

*Uji Mann Whitney; nilai p dikatakan bermakna apabila < 0,05

**Gambar 1.** Kurva ROC rasio kolesterol total/HDL dan rasio LDL/HDL pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik (AUC=0,621 dan 0,645 berturut-turut).

p=0,014. Tidak terdapat perbedaan bermakna rasio trigliserida/HDL pasien DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik (7,73±8,82) dan tanpa ulkus kaki diabetik (4,43±3,44) dengan p=0,053.

Analisis kurva ROC membandingkan rasio kolesterol total/HDL dan rasio LDL/HDL dalam membedakan DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik dan tanpa ulkus kaki diabetik pada gambar 1. Area bawah kurva (AUC) kedua marker tersebut hampir sama, yaitu 0,621 dan 0,645. Berdasarkan indeks Youden, dipilih *cut-off* rasio kolesterol total/

HDL sebesar 7,13 dengan sensitivitas 40% dan spesifisitas 88%, sedangkan untuk rasio LDL/HDL dipilih *cut-off* 3,58 (sensitivitas 55% dan spesifisitas 74%) (Gambar 1).

PEMBAHASAN

Pada Tabel 2 terlihat tidak ada perbedaan kadar HbA1c pada kelompok dengan ulkus dan tanpa ulkus tidak berbeda bermakna dengan nilai $p=0,931$. Hasil yang didapatkan ini berbeda dengan hasil penelitian yang dikemukakan oleh Teddy dan Sylvia E maupun Madina TS et al., yaitu kadar HbA1c dengan ulkus kaki diabetik ditemukan hubungan yang bermakna.^{17,18} Salah satu penyebab timbulnya ulkus kaki diabetik adalah keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan. Status glikemik penderita diabetes melitus dinilai dengan HbA1c. Kontrol glikemik yang tidak adekuat yang ditandai dengan meningkatnya kadar HbA1c diatas 7% merupakan faktor resiko untuk timbulnya komplikasi kronik salah satunya ulkus kaki diabetik.¹⁹

Kadar kolesterol total ditemukan berbeda bermakna dan lebih tinggi pada kelompok tanpa ulkus dibandingkan kelompok ulkus dengan nilai $p=0,010$. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar kolesterol total pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus dan tanpa ulkus diabetik tidak berbeda bermakna.²⁰⁻²² Hiperkolesterolemia merupakan faktor resiko terjadinya aterosklerosis dengan menurunkan availabilitas dari *nitric oxide*. Stress oksidatif berperan dalam aterosclerosis

dan selama proses aterogenesis peroksidasi lipid diambil alih oleh lipoprotein sebagai pengganti dari makrofag arterial. Akibatnya, terjadi penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* pada endotel, penurunan efektivitas lumen pembuluh darah dan peningkatan sensitivitas lumen pembuluh darah terhadap *acetylcholine induced vasoconstriction*.²³ Kadar kolesterol total yang lebih rendah pada kelompok ulkus kemungkinan disebabkan oleh adanya penggunaan obat-obatan penurun lipid namun tak tercantum dalam rekam medis.

Kadar HDL ditemukan berbeda bermakna dan lebih rendah pada kelompok tanpa ulkus dibandingkan dengan kelompok ulkus dengan nilai $p=0,001$. Kirojan D et al., mengemukakan bahwa kadar HDL pada pasien dengan ulkus diabetik lebih rendah dibandingkan pada pasien tanpa ulkus.²¹ *High Density Lipoprotein* bertindak sebagai transporter kolesterol terbalik dengan membuang kelebihan kolesterol ke hati sebagai efek dominan anti aterogenik.²⁴ Kolesterol *High Density Lipoprotein* juga memiliki efek untuk melindungi fungsi vaskular, diantaranya mengaktifkan *endothelial Nitric Oxide synthase* (eNOS) dengan melepaskan Akt dan MAP kinase yang mengarah ke peningkatan NO, menekan apoptosis sel endotel melalui aktivasi *Akt pathway* dan menghambat *caspase 3* dan *9*, menghambat oksidasi LDL, membatasi proses inflamasi, menstimulasi produksi prostasiklin, dan meningkatkan regulasi *cyclooxygenase-2* yang memberikan efek antikoagulasi dan vasodilatasi.²⁵ Oleh karena itu, rendahnya kadar kolesterol HDL menyebabkan proses aterosklerotik berkembang secara progresif dan mengakibatkan gangguan kardiovaskular.²³⁻²⁵

Kadar kolesterol LDL antara kelompok ulkus dan tanpa ulkus tidak berbeda bermakna dari hasil penelitian ini. Beberapa penelitian sebelumnya juga menemukan kadar kolesterol LDL pasien diabetes melitus dengan komplikasi ulkus diabetik dan tanpa komplikasi ulkus diabetik tidak berbeda bermakna.^{21,26} Salah satu faktor risiko terjadinya PAD adalah meningkatnya kadar kolesterol LDL dan berhubungan dengan komplikasi ulkus kaki diabetik. Tingginya kadar kolesterol LDL dalam plasma darah sejalan dengan proses oksidasi LDL yang akan berlangsung.^{26,27} Efek aterogenik yang terpenting dari LDL teroksidasi adalah bahwa modifikasi LDL teroksidasi dari *native* LDL mengubah internalisasi lipoprotein dari reseptor LDL ke reseptor baru yang dikenal dengan *scavenger receptors*. *Scavenger receptors* adalah reseptor yang diekspresikan pada permukaan makrofag dan sel vaskular lain yang dapat mengenali dan menginternalisasi LDL teroksidasi dari *native* LDL. *Uptake* LDL teroksidasi oleh reseptor ini

menyebabkan akumulasi kolesterol yang masif pada dinding pembuluh darah dan menjadi deposit lipid yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya jejas pada endotel pembuluh darah. Reseptor ini juga mengubah makrofag menjadi *foam cell* dan menyebabkan perluasan lesi aterosklerosis.^{27,28}

Kadar trigliserida pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus diabetik dan tanpa ulkus diabetik tidak berbeda bermakna. Jenab, et al juga menyatakan kadar trigliserida pada diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus dan tanpa ulkus tidak berbeda bermakna.²⁹ Trigliserida diangkut bersama-sama kolesterol oleh *triglycerides rich lipoprotein* (TLR) yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL) dan residu dari keduanya. Sehingga peningkatan kadar trigliserida dalam serum mencerminkan peningkatan level TLR. *Triglycerides rich lipoprotein* berperan penting dalam terjadinya disfungsi endotel melalui beberapa mekanisme. Ukuran residu TLR yang kecil dapat menembus tunika intima arteri sedangkan ukuran molekul trigliserida yang besar tidak dapat menembusnya. Residu TLR juga dapat diangkut oleh makrofag dan dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dan pembentukan *foam cell*. Selain itu, *lipoprotein lipase* yang terdapat pada permukaan endotel dan di dalam tunika intima arteri dapat menghidrolisis trigliserida menjadi *free fatty acid* dan monoasilgliserol yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi lokal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa lipolisis produk TLR dapat menyebabkan jejas pada endotel dengan meningkatkan residu endapan VLDL di dinding arteri, meningkatkan ekspresi dari *oxygen reactive species*, meningkatkan permeabilitas monolayer endotel dan menginduksi apoptosis. Selain itu, residu TLR dapat meningkatkan produksi *nikotinamide dinucleotide phosphate oxidase dependent superoxide*, menginduksi *Tumor necrosis factor* (TNF) α dan *Interleukin* (IL) 1β melalui aktivasi reseptor *lectin like oxidized LDL 1* pada sel endotel. Keseluruhan mekanisme ini menunjukkan bahwa tingginya kadar trigliserida serum berperan dalam terjadinya disfungsi endotel dan secara langsung berkontribusi terhadap pembentukan dan perkembangan aterosklerosis.³⁰

Tabel 3 menunjukkan perbandingan rasio kolesterol total/ kolesterol HDL, trigliserida/ kolesterol HDL, kolesterol LDL/ kolesterol HDL. Rasio kolesterol total/ kolesterol HDL ditemukan lebih besar pada kelompok ulkus dibandingkan dengan kelompok tanpa ulkus dengan nilai $p=0,040$. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sagitania, et al yang menemukan bahwa rasio kolesterol total/ HDL pada DM tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik lebih besar dibandingkan tanpa ulkus kaki

diabetik. Jiang R et al tahun 2004 mengemukakan bahwa meningkatnya rasio kolesterol total/HDL merupakan salah satu penanda komplikasi vaskuler pada penderita DM Tipe 2 dibandingkan dengan profil lipid lain.³¹ Selain itu, Penelitian oleh Belda S et al., juga mengemukakan fakta bahwa tingginya rasio kolesterol total/ kolesterol HDL merupakan faktor resiko disfungsi endotel pada PAD.²³ *High Density Lipoprotein* berperan dalam *uptake* kolesterol dari jaringan perifer dan makrofag serta berperan dalam transfer kolesterol dari jaringan perifer menuju hepar. *High Density Lipoprotein* juga merupakan anti oksidan dan anti inflamasi yang dapat menghambat perkembangan aterosklerosis. Tingginya kadar kolesterol dan rendahnya kadar HDL akan mengganggu peran HDL tersebut, sehingga proses aterosklerosis terus berlangsung. *National Cholesterol Education Program* (NCEP) juga menyarankan agar pengukuran kadar kolesterol total dilakukan bersamaan dengan pengukuran kadar HDL. Hal ini dikarenakan resiko aterosklerosis akibat penurunan kadar HDL jauh lebih besar dibandingkan peningkatan kadar kolesterol total.^{12,32}

Rasio kolesterol LDL/kolesterol HDL juga didapatkan lebih besar dan bermakna pada kelompok ulkus dibandingkan dengan kelompok tanpa ulkus dengan nilai $p=0,014$. Penelitian oleh Singla, et al tahun 2009 menemukan bahwa rasio kolesterol LDL/ kolesterol HDL meningkat pada penderita diabetes melitus dibandingkan kelompok kontrol.³³ Schmitt JK et al, menyatakan bahwa *uptake* LDL oleh fibroblas dapat terganggu pada penderita diabetes melitus tipe 2 sehingga kadar LDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat mengalami peningkatan.³⁴ Hal ini menyebabkan peningkatan rasio kolesterol LDL/ kolesterol HDL pada penderita diabetes melitus tipe 2.³⁴

Rasio trigliserida/ kolesterol HDL kelompok ulkus dan tanpa ulkus ditemukan tidak berbeda bermakna dengan nilai $p=0,053$. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa rasio trigliserida/ kolesterol HDL dapat digunakan untuk mendeteksi komplikasi hipertensi, diabetes, dan obesitas.¹⁴ Rasio trigliserida/ kolesterol HDL yang lebih besar juga dikaitkan dengan adanya disfungsi endotel dan berhubungan dengan resistensi insulin. Hubungan antara rasio trigliserida/HDL dengan resistensi insulin telah terbukti pada diabetes melitus dan hipertensi. Resistensi insulin berkontribusi secara langsung terhadap percepatan aterosklerosis dan perkembangan resiko kardiovaskuler.³⁵⁻³⁷

SIMPULAN

Rasio kolesterol total/ kolesterol HDL dan kolesterol LDL/ kolesterol HDL didapatkan lebih besar pada

pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus kaki diabetik dibandingkan tanpa komplikasi ulkus kaki diabetik. Rasio trigliserida/ kolesterol HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetik dan tanpa komplikasi ulkus diabetik ditemukan tidak berbeda bermakna. Temuan kami mengindikasikan bahwa parameter tunggal marker lipid seperti kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida tidak menggambarkan kejadian ulkus kaki diabetik, tetapi rasio kolesterol total/ kolesterol HDL dan kolesterol LDL/ kolesterol HDL tampaknya lebih menunjukkan hubungan terhadap kejadian ulkus kaki diabetik.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak mempertimbangkan adanya faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan bias pada hasil penelitian yaitu lamanya pasien menderita diabetes, faktor jenis kelamin terkait menopause, faktor sosial-demografis dan ekonomi.

Sebagai saran, diharapkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menghindari bias dalam hasil penelitian.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian.

PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini telah memperoleh izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh peneliti tanpa adanya bantuan pendanaan dari pihak sponsor, grant, atau berbagai sumber pendanaan.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam mempersiapkan laporan penelitian baik dari penyusunan draft tulisan, ekstraksi data penelitian, analisis data penelitian, hingga pembahasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JDR, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281.
3. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-551.

4. Aumiller WD, Dollahite HA. Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. *JAAPA*. 2015;28(5):28-34.
5. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):192-199.
6. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):1-15.
7. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:149-157.
8. Mulyani WRW, Sanjiwani MID, Sandra, Prabawa IPY, Lestari AAW, Wihandani DM, et al. Chaperone-Based Therapeutic Target Innovation: Heat Shock Protein 70 (HSP70) for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:559-568.
9. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIH D Study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(6):600-608.
10. Olamoyegun MA, Oluymbo R, Asaolu SO. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. *Ann Afr Med*. 2016;15(4):194-199.
11. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983;67(4):730-734.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-2497.
13. Sagitania D, Sujatno P, Fenty F. The Difference in The Total Cholesterol/HDL-C Ratio In Type-2 DM Patients With Diabetic Ulcers and Without Diabetic Ulcers in Bethesda Hospital Yogyakarta. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. 2018;15(1):16-22.
14. Ain QU, Asif M, Gilani M, Noreen, Sheikh W, Akram A. To Determine Cutoff Value of Triglycerides to HDL Ratio in Cardio Vascular Risk Factors. *Biochem Anal Biochem*. 2018;7(2):1-4.
15. Aryal M, Poudel A, Satyal B, Gyawali P, Pokharel BR, Raut BK, et al. Evaluation of non-HDL-c and total cholesterol: HDL-c ratio as cumulative marker of cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2010;8(32):398-404.
16. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Sisniegues CEL, March CE, Balbin E, et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):346-352.
17. Teddy, Sylvia E. Hubungan Kadar Hemoglobin A1c (HbA1c) dengan Ulkus Kaki Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode September 2014-Maret 2015. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 2015;2(3):1-11.
18. Madina TS, Djallalluddin, Yasmina A. Hubungan kadar HbA1c dengan kejadian kaki diabetik pada pasien diabetes mellitus. *Jurnal Berkala Kedokteran*, 2013;9(2):211-217.
19. Haghghatpanah M, Nejad ASM, Haghghatpanah M, Thunga G, Mallayasamy S. Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications. *Osong Public Health Res Perspect*. 2018;9(4):167-174.
20. Almobarak AO, Awadalla H, Osman M, Ahmed MH. Prevalence of diabetic foot ulceration and associated risk factors: an old and still major public health problem in Khartoum, Sudan?. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):340.
21. Kirojan D, Pandelaki K, Wongkar MC. Perbedaan Kadar uHDL dan Trigliserida antara Penderita Ulkus Diabetik dan Tanpa Ulkus Diabetik pada Pasien DM Tipe 2 di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *Jurnal e-CliniC*. 2017;5(2):1-6.
22. Pei E, Li J, Lu C, Xu J, Tang T, Ye M, et al. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):559-564.
23. Bleda S, de Haro J, Varela C, Esparza L, Rodriguez J, Acin F. Improving Total-Cholesterol/HDL-Cholesterol Ratio Results in an Endothelial Dysfunction Recovery in Peripheral Artery Disease Patients. *Cholesterol*. 2012;2012:895326.
24. Bandlei S, Farmer J. High-density lipoprotein and atherosclerosis: the role of antioxidant activity. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):101-107.
25. Quispe R, Elshazly MB, Zhao D, Toth PP, Puri R, Virani SS, et al. Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio discordance with LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: The ARIC study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(15):1597-1605.
26. Manda V, Sreedharan J, Muttappallymalil J, Das R, Hisamatsu E. Foot ulcers and risk factors among diabetic patients visiting Surgery Department in a University Teaching Hospital in Ajman, UAE. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2012;2(3):34-38.
27. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(2):89-94.
28. Itabe H, Obama T, Kato R. The Dynamics of Oxidized LDL during Atherogenesis. *J Lipids*. 2011;2011:418313.
29. Jenab Y, Afsaneh M, Younes N, Alireza F, Jalil MA. Diabetic Foot Ulcer is a Significant Predictor of Silent Myocardial Ischemia in Women with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Metab*. 2011;2(161):2.
30. Kajikawa M, Higashi Y. Triglycerides and endothelial function: molecular biology to clinical perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):364-369.
31. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1991-1997.
32. Wengrofsky P, Lee J, Makaryus AN. Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines. In: *Dyslipidemia*. IntechOpen. 2019.
33. Singla S, Kaur K, Kaur G, Kaur H, Kaur J, Jaswal S. Lipoprotein (a) in type 2 diabetes mellitus: Relation to LDL:HDL ratio and glycemic control. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29(2):80-84.
34. Schmitt JK, Poole JR, Lewis SB, Shore VG, Maman A, Baer RM, et al. Hemoglobin A1 correlates with the ratio of low-to high-density-lipoprotein cholesterol in normal weight type II diabetics. *Metabolism*. 1982;31(11):1084-1089.
35. Keles N, Aksu F, Aciksari G, Yilmaz Y, Demircioglu K, Kostek O, et al. Is triglyceride/HDL ratio a reliable screening test for assessment of atherosclerotic risk in

- patients with chronic inflammatory disease?. *North Clin Istanbul*. 2016;3(1):39-45.
36. Chen C, Dai JL. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio and arterial stiffness in Japanese population: a secondary analysis based on a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):130.
 37. Turak O, Afşar B, Ozcan F, Oksuz F, Mendi MA, Yayla C, et al. The Role of Plasma Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Predict New

Cardiovascular Events in Essential Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):772-777.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution