

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan sebagai *systolic blood pressure* (SBP) 140 mmHg atau lebih dan / atau *diastolic blood pressure* (DBP) 90 mmHg atau lebih. Hipertensi menyebabkan *hemodynamic force*, aktivasi trombosit, fibrinolisis, disfungsi sel endotel dan tingkat faktor hemostatik yang abnormal. Peningkatan stres oksidatif umumnya terjadi pada hipertensi dan hiperlipidemia yang dapat menghasilkan respon inflamasi dan dengan adanya hiperlipidemia mengarah pada pembentukan plak aterosklerotik (Peach *et al.*, 2012; Sarkar and Singh, 2015).

Peripheral arterial disease (PAD) atau penyakit arteri perifer (PAP) adalah penyempitan atau penyumbatan arteri yang memasok darah ke anggota tubuh bagian bawah terutama disebabkan oleh aterosklerosis. Penyakit arteri perifer adalah penyebab morbiditas utama karena penurunan fungsional dan kehilangan anggota badan. Baik PAP asimtomatik maupun simptomatik merupakan prediktor signifikan kejadian *cardiovascular disease* (CVD), *cerebrovaskular* dan renovaskular. Faktor-faktor risiko PAP adalah diabetes melitus (DM), obesitas, merokok, usia lanjut, dislipidemia, dan hipertensi. Pasien dengan PAP meningkatkan risiko *miocard infarction* (MI), stroke dan kematian (Bennett *et al.*, 2009; Olin and Sealove, 2010; Hennion and Siano, 2013; Thiruvoipati *et al.*, 2015).

Penyakit arteri perifer dan hipertensi adalah penyakit yang berhubungan, sekitar 35-55% pasien PAP juga memiliki hipertensi. Prevalensi PAP pada pasien hipertensi di Cina sekitar 8,7%, sedangkan prevalensi PAP di Indonesia adalah 9,7%. Hasil ini didapatkan dari penelitian *American Society of Cardiology* (ASC) tahun 2006, Indonesia ikut disertakan sebagai subjek penelitian diantara 24 negara. Data prevalensi PAP lain didapat dari sebuah penelitian banyak negara oleh *PAD-search*, Indonesia juga menjadi salah satu subjek penelitian.

Setiap satu juta orang Indonesia, 13.807 diantaranya menderita PAP (Yang *et al.*, 2007; Bennett *et al.*, 2009; Thendria *et al.*, 2014).

Angiografi merupakan baku emas untuk menilai keparahan, lokasi, dan luasnya PAP, tapi tidak digunakan secara rutin karena invasif dan komplikasinya. Pemeriksaan *digital subtraction angiography* (DSA) dan *computed tomography angiografi* (CTA) merupakan pemeriksaan yang mahal, kurang tepat, dan memiliki efek samping media kontras, sehingga penilaian non-invasif yang akurat namun sederhana terhadap PAP sangat diperlukan untuk tujuan diagnostik, terutama di tempat perawatan primer. *Ankle brachial index* (ABI) adalah salah satu metode pemeriksaan untuk mendiagnosis PAP. *Ankle brachial index* merupakan metode pemeriksaan non-invasif, lebih murah, dan lebih mudah diakses untuk mendiagnosis PAP dengan sensitivitas sekitar 90% dan spesifisitas sekitar 98%. Pasien dianggap memiliki insufisiensi arteri bila skor ABI <1, sedangkan pasien normal bila memiliki skor ABI ≥ 1 (Gardner *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2013).

Small dense low density lipoprotein (sdLDL) telah dilaporkan memiliki potensi aterogenik yang lebih besar daripada subfraksi *low density lipoprotein* (LDL) lainnya dan merupakan penanda yang lebih baik untuk memprediksi penyakit pembuluh darah aterosklerotik. Peningkatan aterogenisitas sdLDL terkait dengan sifat biokimia dan biofisik spesifik dari partikel ini. Partikel sdLDL dianggap sangat aterogenik akibat ukuran partikel yang lebih kecil menyebabkan penetrasi yang lebih tinggi ke dinding arteri, afinitas pengikatan yang lebih rendah untuk reseptor LDL, waktu paruh plasma yang lebih panjang, dan ketahanan yang lebih rendah terhadap stres oksidatif dibandingkan dengan LDL. Terperangkap dan akumulasinya lipid oleh *foam cell* di dinding arteri adalah proses utama yang mengarah pada perkembangan plak aterosklerotik. Oksidasi dalam plasma darah merupakan salah satu modifikasi aterogenik pertama dari partikel LDL. Proses oksidasi menghasilkan oksidasi spesifik pada partikel LDL yang menginduksi respon imun dan inflamasi. Metode

laboratorium yang saat ini tersedia untuk pemeriksaan sdLDL seperti ultrasentrifugasi, *gradient gel electrophoresis* (GGE), dan *nuclear magnetic resonance* (NMR) merupakan pemeriksaan yang cukup sulit, kurang efisien dan membutuhkan peralatan yang rumit, terdapat metode alternatif untuk menghitung sdLDL dalam bentuk persamaan yang berasal dari parameter lipid klasik. Rasio LDL/Apolipoprotein (Apo) B mencerminkan ukuran partikel LDL, dan rasio <1,2 (ukuran partikel LDL 25,5 nm atau lebih kecil) menunjukkan adanya sdLDL. Penelitian Jacomella *et al.* tahun 2014 pada 54 pasien dengan PAP didapatkan bahwa sdLDL berhubungan dengan hasil awal yang lebih buruk pada pasien yang menjalani revaskularisasi perkutan pada PAP simtomatik. Proporsi sdLDL (kelas III dan IV) secara signifikan lebih rendah (33.1611,0% vs 39.4612,1%, $p=0,038$) pada pasien yang mengalami perbaikan dibandingkan dengan mereka yang tidak (Steinberg *and* Witztum, 2010; Nikolic *et al.*, 2013; Palazhy *et al.*, 2014; Kaneva *et al.*, 2015; Ivanova *et al.*, 2017).

Rasio ApoB/ApoA-I mencerminkan keseimbangan lipoprotein aterogenik dan anti-aterogenik dalam plasma. Beberapa studi klinis dan epidemiologi telah mengkonfirmasi bahwa rasio ApoB/ApoA-I adalah penanda superior untuk penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan lipid dan lipoprotein ataupun rasionya. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan indeks lipid konvensional dapat menyebabkan kesalahan dalam penilaian risiko kardiovaskular. Apolipoprotein B adalah partikel lipoprotein aterogenik, dan berkontribusi terhadap retensi terutama LDL di subendotel vaskular. Peningkatan konsentrasi ApoB dikaitkan dengan pembentukan plak aterosklerotik yang lebih tinggi. Apolipoprotein A-I adalah apolipoprotein utama dalam partikel *high density lipoprotein* (HDL), mencakup 70% sebagai zat anti aterogenik. *High density lipoprotein* heterogen dalam komposisi dan ukuran dan sangat bervariasi pada setiap pasien, ApoA-I berpotensi lebih akurat daripada HDL dalam merefleksikan potensi metabolisme lipid ateroprotektif (Kaneva *et al.*, 2015; Desplantie *et al.*, 2016; Sandhu *et al.*, 2016). Penelitian Lima *et al.* tahun 2007

didapatkan korelasi positif kuat antara rasio ApoB/ApoA-I dengan ApoB pada 30 pasien dengan PAP ($r= 0,91$; $p < 0,0001$) (Lima *et al.*, 2007)

Penelitian yang menghubungkan antara sdLDL dengan rasio ApoB/ApoA-I pada pasien PAP sepengetahuan peneliti belum pernah dilakukan, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara sdLDL dengan rasio apoB/ApoA-I untuk menilai kejadian PAP pasien hipertensi.

B. Rumusan Masalah

1. Penyakit arteri perifer mempunyai prevalensi serta tingkat morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi terutama pada usia lanjut.
2. Hipertensi dan dislipidemia merupakan faktor-faktor risiko pada pasien PAP
3. Rasio ApoB/ApoA-I merupakan *marker* adanya proses aterosklerosis yang lebih baik bila dibandingkan dengan pemeriksaan lipid konvensional.
4. Belum adanya penelitian sebelumnya yang menghubungkan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I pada PAP pada pasien hipertensi

C. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas, maka pertanyaan penelitian sebagai berikut :
Adakah hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I untuk menilai kejadian PAP pada pasien hipertensi?

D. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I untuk menilai kejadian PAP pada pasien hipertensi

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terkait hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I dalam menilai kejadian PAP pada pasien hipertensi

2. Manfaat aplikatif

- a. Bukti ilmiah yang diperoleh dari hasil penelitian dengan parameter yang diuji dapat mengetahui sdLDL dan rasio ApoB/Apo-I sebagai faktor risiko PAP pada pasien hipertensi.
- b. Penelitian ini dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan mengenai usia, dislipidemia, merokok sebagai faktor risiko PAP pada pasien hipertensi.

F. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
1.	Nayak <i>et al.</i> <i>Evaluation of lipid profile and apolipoproteins in essential hypertensive patients (Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016.10 : 1-4)</i>	55	<ul style="list-style-type: none"> • Mengevaluasi profil lipid serum dan ApoA-I, ApoB pada pasien hipertensi esensial dan mengkorelasikan dengan tingkat hipertensi • Peningkatan signifikan serum ApoB dan rasio ApoB/ApoA-I pada pasien hipertensi <i>stage I</i> dan <i>stage II</i> dibandingkan dengan kontrol • Korelasi positif kuat yang signifikan antara rasio ApoB/ApoA-I dengan SBP ($r=0,749$, $p<0,001$) dan DBP ($r=0,756$, $p<0,001$).
2.	Felmeden, <i>et al.</i> <i>Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension (Hypertension. 2003.41 : 528-533)</i>	84	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk mengetahui proses patofisiologi aterosclerosis dan disfungsi endotel saling terkait dalam hipertensi. • <i>Small dense low density lipoprotein</i> berkorelasi positif secara signifikan dengan SBP ($r=0,291$, $p=0,01$), DBP ($r=0,258$, $p=0,01$), kolesterol total ($r=0,279$, $p=0,01$), trigliserida ($r=0,425$, $p=0,01$) dan dengan risiko penyakit jantung koroner dalam 10 tahun ($r=0,348$, $p=0,01$).
3.	Pietri, <i>et al.</i> <i>Association of ApoB/ApoA- I ratio with target organ damage in hypertensive patients. 2016 (Wolters Kluwer Health. 2016. 10 :</i>	765	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk menyelidiki hubungan rasio ApoB/ApoA-I dengan <i>left ventricular hypertrophy</i> dan mikroalbuminuria pada pasien hipertensi. • Pada analisis univariat rasio ApoB/ApoA-I secara signifikan berhubungan dengan <i>left ventricular mass index</i> ($r=0,23$, $p<0,001$) dan <i>albumin creatinine ratio</i> ($r=0,31$, $p<0,001$).

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
	1-10)		<ul style="list-style-type: none"> • Pada analisis multivariat terdapat hubungan independen yang kuat antara <i>left ventricular mass index</i> dan <i>albumin creatinine ratio</i> dengan rasio ApoB/ApoA-I ($b=0,12$, $p=0,03$ dan $b=0,17$, $p<0,001$).
4.	Kim <i>et al.</i> <i>Association of hypertension with small, dense low-density lipoprotein in patients without metabolic syndrome</i> (<i>Journal of Human Hypertension</i> . 2012. 26 : 670 – 676)	383	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk menunjukkan bahwa hipertensi dapat berkontribusi pada aterosklerosis dan disfungsi endotel dengan faktor risiko terkait yang dipengaruhi ukuran LDL. • Proporsi sdLDL lebih tinggi pada kelompok hipertensi dari pada kelompok non hipertensi ($39,88 \pm 8,83$ vs $37,74 \pm 8,46$, $P= 0,046$)
5.	Schmidt, <i>et al.</i> <i>ApoB/ApoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men</i> (<i>Atherosclerosis</i> . 2006. 189 : 178–185)	391	<ul style="list-style-type: none"> • Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki hubungan antara konsentrasi serum ApoB, ApoA-I dan rasio ApoB/ApoA-I dan kejadian kardiovaskular di masa depan dalam kelompok pria sehat berusia 58 tahun dengan masa tindak lanjut selama 6,6 tahun. • Subjek dengan rasio ApoB/ApoA-I $\geq 0,9$ memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk menderita kejadian kardiovaskular selama 6,6 tahun masa tindak lanjut (OR 3,07, 95% CI 1,22-7,71). • Peningkatan risiko plak arteri femoral pada subjek dengan rasio ApoB/ApoA-I $\geq 0,9$ dibandingkan dengan subyek $<0,9$ (OR 3,06, 95% CI 1,22-7,70).
6.	Rizzo <i>et al.</i> <i>Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease</i>	62	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk menyelidiki apakah pasien PAD memiliki ukuran LDL yang lebih rendah • Kehadiran PAP secara independen terkait dengan merokok (OR 7,2, $p=0,0099$), hipertensi (OR 6,5, $p=0,0362$), dan peningkatan sdLDL (OR 6,7, $p=0,0497$).

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
7.	<p>(<i>Atherosclerosis</i>. 2008. 197:237-241</p> <p>Huang <i>et al.</i> <i>Boths serum apolipoprotein B and the apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness.</i> <i>(Plos One</i>. 2013. 8 : 1-7</p>	6069	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk mengetahui apolipoprotein memprediksi risiko penyakit kardiovaskular dan mengetahui hubungan antara apolipoprotein dan <i>carotid intima-media thickness</i>. • Rasio ApoB/ApoA-I (OR 1,25, 95% CI 1,17-1,34) terkait dengan peningkatan <i>carotid intima-media thickness</i>. • ApoB (OR 1,23, 95% CI 1,00-1,51) dan rasio ApoB/ApoA-I (OR 1,19, 95% CI 1,04-1,34) secara signifikan terkait dengan peningkatan <i>carotid intima-media thickness</i>, setelah disesuaikan dengan faktor risiko CVD termasuk profil lipid.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Teori

1. Hipertensi

a. Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai SBP 140 mmHg atau lebih dan/atau DBP 90 mmHg atau lebih. Hipertensi umumnya asimtomatik, mudah terdeteksi, mudah diobati dan sering menyebabkan komplikasi gangguan kardiovaskuler (Sarkar *and* Singh, 2015). Berdasarkan etiologi hipertensi dibagi menjadi 2 tipe (Anjali *et al.*, 2016) yaitu :

1. Hipertensi primer. Disebut juga hipertensi esensial, tidak adanya penyebab yang mendasari pada tipe ini, terjadi pada lebih dari 95 % kasus. Beberapa sistem yang berhubungan pada tipe ini adalah adrenergik perifer dan sentral, renal, serta hormonal. Variasi genetik, peningkatan sensitivitas garam, faktor lingkungan, konsumsi alkohol, merokok, kurang olahraga dan stres juga berperan penting pada tipe ini.
2. Hipertensi sekunder. Umumnya disebabkan oleh penyakit spesifik seperti penyakit ginjal, penyakit endokrin, konsumsi obat.

Berdasarkan SBP dan DBP hipertensi dibagi menjadi beberapa stadium yaitu normal, stadium 1, 2 dan stadium 3 (Tabel 2) (Moncia *et al.*, 2013)

Tabel 2. Klasifikasi hipertensi (Moncia *et al.*, 2013)

Blood Pressure (mmHg)			
High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP \geq 180 or DBP \geq 110

Keterangan : mmHg : millimeter air raksa, SBP : *systolic blood pressure*, DBP : *diastolic blood pressure*, HT : hipertensi

b. Epidemiologi

Sekitar 77,9 juta orang dewasa Amerika (1 dari 3 orang) dan kira-kira 970 juta orang di seluruh dunia memiliki tekanan darah yang tinggi. Diperkirakan pada tahun 2025, 1,56 miliar orang dewasa akan mengidap hipertensi. Prevalensi keseluruhan serupa antara pria dan wanita, namun berbeda secara usia. Bagi mereka yang berusia kurang dari 45 tahun, tekanan darah tinggi lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita. Bagi mereka yang berusia 65 tahun atau lebih, tekanan darah tinggi mempengaruhi wanita lebih dari pria. Orang Amerika Afrika (47% pada wanita, 43% pada pria) lebih sering mengalami tekanan darah tinggi dan pada usia yang lebih dini, diikuti oleh orang Kaukasia (31 % pada wanita, 33% pada pria) dan orang Amerika Meksiko (29% pada wanita, 30% pada pria). Di India prevalensi hipertensi sebanyak 29,8 %. Hipertensi dilaporkan pada 24,8% pria di Indonesia dan 26,9% wanita di Indonesia. Jumlah penderita hipertensi di RS dr. Moewardi (RSDM) Surakarta pada tahun 2016 sekitar 37.146 dan meningkat sekitar 8% pada tahun 2017. Peningkatan prevalensi hipertensi disebabkan peningkatan populasi, usia, dan faktor risiko gaya hidup seperti pola makan tidak sehat, peningkatan konsumsi garam, alkohol, merokok, tidak adanya aktivitas fisik, kelebihan berat badan dan stres berlebihan (Widjaja *et al.*, 2013; Bell *et al.*, 2015; Anjali *et al.*, 2016).

Pada populasi hipertensi usia lanjut dari *the systolic hypertension in the elderly programme*, prevalensi PAP adalah 38% pada pria kulit hitam, 25% pada pria kulit putih, 41% pada wanita kulit hitam, dan 23% pada wanita kulit putih. Tekanan darah > 160/95 mmHg meningkatkan risiko terjadinya *intermittent claudication* (IC) 2,5 kali lipat pada pria dan 4 kali lipat pada wanita (Bennett *et al.*, 2009; Alzahrani *et al.*, 2014).

Hipertensi merupakan temuan umum dan faktor risiko PAP. Beberapa penelitian telah mengevaluasi pengobatan tekanan darah pada pasien dengan PAP secara eksklusif. Beberapa penelitian tentang penurunan tekanan darah

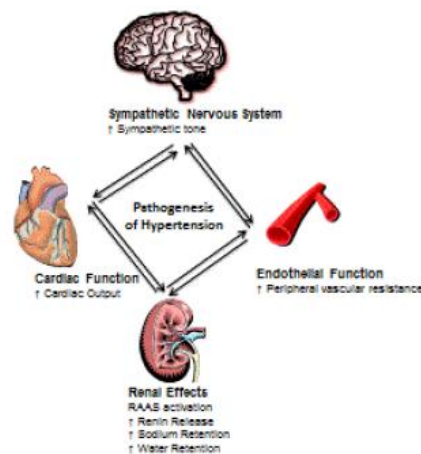
pada pasien PAP dengan kontrol tekanan darah ketat terutama yang menderita DM, secara efektif mengurangi kejadian CVD. Bukti dari *appropriate blood pressure kontrol in diabetes* menunjukkan bahwa tekanan darah intensif terkontrol (<130/80 mmHg) dengan PAP secara signifikan mengurangi risiko MI, stroke, atau kejadian vaskular lainnya dibandingkan dengan pasien normotensi ($p=0,009$), bahkan pada tingkat ABI terendah. Optimalisasi tekanan darah adalah standar perawatan untuk PAP, dan untuk gangguan CVD lainnya. Panduan *American Heart Association (AHA)* untuk pengelolaan PAP merekomendasikan SBP <140 dan DBP <90 mmHg pada non DM dan SBP <130 dan DBP <80 mmHg pada pasien DM (Tzou and Mohler, 2006; Shanmugasundaram *et al.*, 2011).

c. Patofisiologi

Hipertensi adalah kondisi yang sangat umum dan serius yang dapat menyebabkan banyak masalah kesehatan. Risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular secara langsung berhubungan dengan tekanan darah. Risiko stroke, MI, angina, gagal jantung, gagal ginjal atau kematian dini akibat kardiovaskular berkorelasi langsung dengan tekanan darah. Hipertensi memiliki berbagai penyebab. Tekanan darah umumnya cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Hipertensi juga bisa disebabkan oleh kondisi medis lainnya, seperti penyakit tiroid atau penyakit ginjal kronis. Hipertensi juga bisa menjadi efek samping dari obat-obatan tertentu, seperti obat-obatan kontrasepsi oral dan obat-obatan hormon lainnya. Obesitas, keturunan dan gaya hidup juga berperan dalam perkembangan hipertensi. Beberapa mekanisme yang terlibat dalam pemeliharaan tekanan darah normal, yaitu sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin-aldosteron, fungsi endotel dan retensi natrium dan air terlibat dalam terjadinya hipertensi (Gambar 1) (Siyad, 2011; Delacroix *et al.*, 2014).

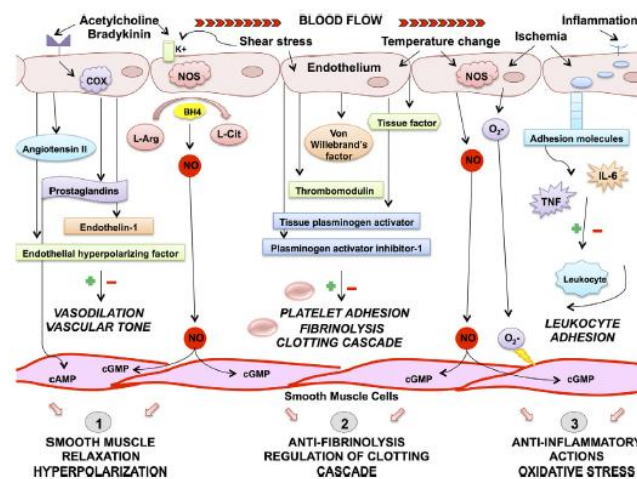
d. Fungsi normal endotel

Endotel adalah sel *monolayer* yang menutupi permukaan dalam pembuluh darah, dan berfungsi sebagai barier fungsional dan struktural antara darah dan dinding pembuluh, mencegah adesi trombosit dan leukosit serta agregasi, mengendalikan permeabilitas pada komponen plasma, dan memodulasi aliran darah. Endotel yang normal adalah organ dinamis yang mengatur ritme vaskular dengan menyeimbangkan produksi vasodilator dan vasokonstriktor sebagai respon terhadap berbagai rangsangan hemodinamik seperti tekanan darah dan aliran darah dalam homeostasis kardiovaskular. Faktor relaksasi endotel yang paling penting adalah *nitric oxide* (NO), *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), dan prostasiklin (PGI₂). Faktor kontraktile utama adalah prostaglandin H₂ (PGH₂), tromboksan A₂, angiotensin II (Ang II), *reactive oxygen species* (ROS), dan endotelin (ET)-1. Endotel juga berfungsi sebagai antiproliferatif dan antiinflamasi, mengatur fibrinolisis serta jalur koagulasi melalui produksi antikoagulan yang seimbang (misalnya, aktivator plasminogen jaringan, trombomodulin) dan faktor prokoagulan (*tissue factor*, faktor *von Willebrand*) yang mempertahankan sifat hemostatik pembuluh darah (Dias *et al.*, 2011; Pereina *et al.*, 2011; Marti *et al.*, 2012; Pratic *et al.*, 2014).



Gambar 1. Sistem yang terlibat dalam hipertensi (Delacroix *et al.*, 2014).

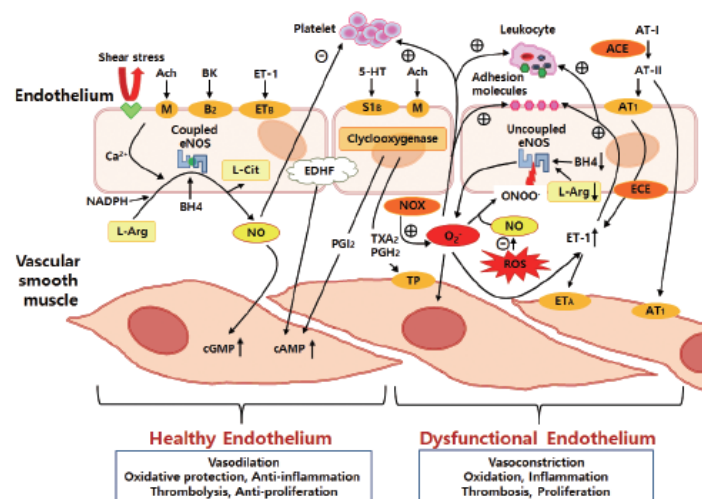
Nitric oxide bersifat anorganik, dalam bentuk gas, sangat reaktif yang dihasilkan dan dilepaskan oleh *L-arginine* melalui aktivitas *endothelial NO synthase* (eNOS) sebagai respon terhadap stimulasi oleh faktor endogen seperti bradikinin, asetilkolin, dan katekolamin, seperti juga seperti iskemia, perubahan suhu, dan rangsangan mekanis, termasuk *shear stress*. Setelah diproduksi, berdifusi pada sel otot polos vaskular dan mengaktifkan *guanylate cyclase* (GC) menyebabkan vasodilatasi yang dimediasi oleh *cyclic guanosin monophosphat* (cGMP) dan aktivasi *G-dependent* protein kinase menghasilkan pengurangan konsentrasi kalsium intraselular, diikuti oleh vasorelaksasi. *Nitric oxide* mempertahankan homeostasis dinding vaskular dengan menghambat agregasi trombosit, peradangan, stres oksidatif, migrasi sel otot polos vaskular dan proliferasi, serta adesi leukosit. Selain aktivitas ini, NO memiliki banyak fungsi lain yaitu berperan dalam regulasi transkripsi gen, translasi *messenger ribonucleid acid* (mRNA), dan modifikasi protein beberapa enzim yang terlibat dalam respirasi mitokondria, mitogenesis, dan pertumbuhan (Gambar 2). Sistem pensinyalan NO dan cGMP adalah modulator kardiovaskular dan tekanan darah (Marti *et al.*, 2012; Gutierrez *et al.*, 2013; Tousoulis *et al.*, 2014; Neves *et al.*, 2016).



Gambar 2. Fungsi normal endotel (Marti *et al.*, 2012).

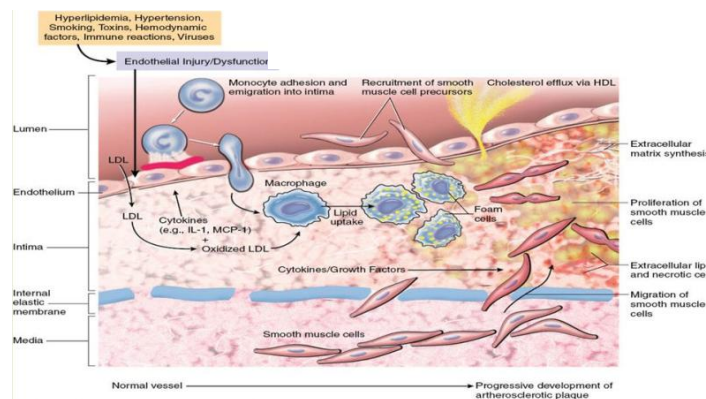
e. Disfungsi endotel dan aterosklerosis pada hipertensi

Perkembangan dari *endothelial dysfunction* (ED) menjadi aterosklerosis adalah kompleks dan multifaktorial. Fungsi endotel yang memburuk menyebabkan homeostasis vaskular menjadi terganggu dan menyebabkan efek anti-oksidan dan anti-inflamasi berkurang, peningkatan permeabilitas vaskular terhadap lipoprotein, dan peningkatan ekspresi sitokin inflamasi dan molekul adesi. Di antara berbagai mekanisme kompleks, stres oksidatif merupakan mekanisme dasar yang paling umum untuk terjadinya ED. Sebagian besar faktor risiko kardiovaskular dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif intraseluler dan ROS yang merangsang beberapa mekanisme, seperti aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) *oxidase*, inaktivasi NO, pembentukan *peroxynitrite* (ONOO⁻), *uncoupling* dari eNOS, stimulasi ekspresi endotel dan menghasilkan *superoxide* (O⁻) (Gambar 3). Pada endotel yang sehat, eNOS bertanggung jawab atas sebagian besar produksi NO vaskular, eNOS menjadi generator ROS potensial saat berada dalam keadaan *pathological uncoupled state* (Karbach *et al.*, 2014; Park and Park, 2015).



Gambar 3. Gambaran endotel pada keadaan normal dan ED (Park and Park, 2015)

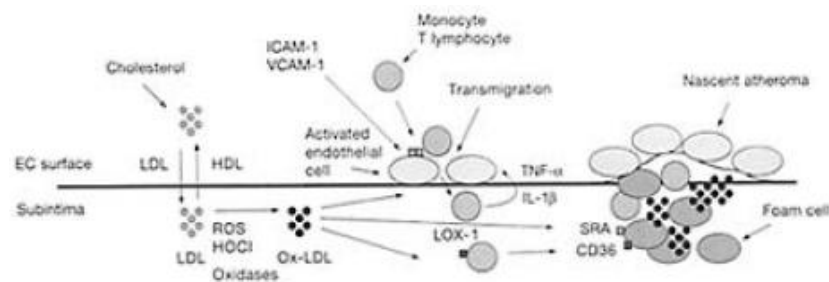
Pada hipertensi, mekanisme kompleks yang meningkatkan tekanan darah melalui defisiensi NO melibatkan peningkatan ritme sistem simpatis, *renin-angiotensin system* (RAS), dan stres oksidatif. Semua sel, termasuk sel endotel, memiliki sistem antioksidan enzimatis dan non-enzimatis yang kompleks yang bertindak sinergis untuk mempertahankan organisme dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Radikal bebas termasuk di antara faktor patologis yang terlibat, memprovokasi kerusakan jaringan dan disfungsi endotel dengan mengganggu keseimbangan NO, menyebabkan peningkatan stres oksidatif, tingkat sitokin proinflamasi yang tinggi [*tumor necrosis factor alpha* (TNF- α); *interleukin* (IL)-6 dan IL-1 β] dan produksi kemokin inflamasi yang berlebihan (*macrophage inflammatory protein alpha* (MIP)-1 dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1). Peningkatan sitokin inflamasi menginduksi sel endotel dan leukosit untuk mengekspresikan molekul adhesi, seperti *vascular cell adhesion molecules* (VCAM) dan *intercellular adhesion molecules* (ICAM), MCP-1, E-selectin, P-selectin, dan IL-6, menyebabkan memburuknya ED (Ross, 1999; Ruberg and Lozcalzo, 2006).



Gambar 4. Patofisiologi aterosklerosis (Veinot, 2010)

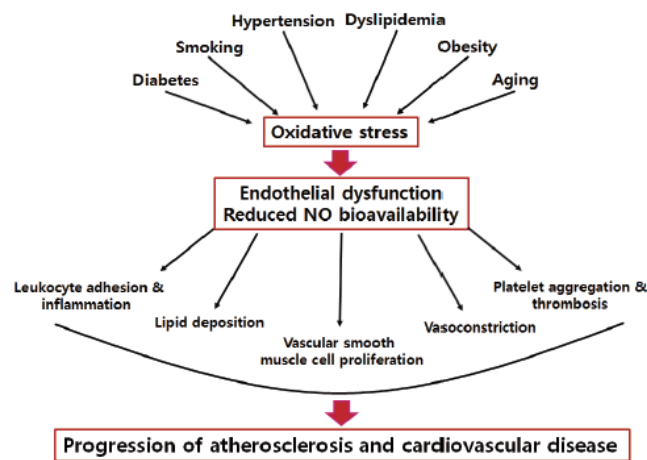
Partikel LDL berdifusi melalui membran luminal endotel masuk ke subintima. Setelah terperangkap dalam subintima, partikel LDL teroksidasi.

Oxydized LDL (OxLDL) dapat terjadi melalui berbagai reaksi dengan zat seperti ion logam, ROS, *macrophage oxidase enzymes* (*myeloperoxidase* atau *phospholipase A2*), atau *leukocyte-derived hypochlorous acid* (HOCl). Oksidasi LDL menjadi dasar perkembangan lesi aterosklerotik dan proses inflamasi. *Oxydized* LDL dapat menginduksi sitokin inflamasi, seperti IL-1 β dan TNF- α , dari makrofag jaringan dan limfosit T yang ada di dinding pembuluh darah. *Oxydized* LDL juga menstimulasi migrasi *vascular smooth muscle cell* (VSMC) dari lapisan media pembuluh darah melalui stimulasi *lectin-like oxLDL Receptor-1* (LOX-1). Keterlibatan LOX-1 memicu akumulasi lipid makrofag melalui induksi *scavenger receptor A* (SRA) dan *cluster of differentiation* (CD)-36. Ekspresi SRA tidak diregulasi oleh kelebihan kolesterol seluler, Ekspresi SRA distimulasi oleh oxLDL sehingga makrofag di lapisan intima memfagosit dan terjadi akumulasi sejumlah besar kolesterol yang menyebabkan transformasi makrofag menjadi *foam cell*. Sel otot polos kemudian bermigrasi, dan *fatty streaks* yang dibentuk oleh *foam cell* yang mengandung makrofag dan sel otot polos vaskular merupakan lesi prekursor ateroma yang dapat menjadi plak ateromatosa (Gambar 4 dan 5). Dengan demikian, ED memainkan peran kunci dalam inisiasi dan perkembangan plak aterosklerotik. Peningkatan sitokin proinflamasi juga menyebabkan penurunan sintesis adiponektin yang akan meningkatkan ekspresi ApoB dan menurunkan ApoA-I (Sahoo *and* Drover, 2006; Collier *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2011; Adolph *et al.*, 2017).



Gambar 5. Lesi aterosklerosis (Ruberg *and* Lozcalzo, 2006)

Endothelial dysfunction telah dilaporkan terkait dengan sebagian besar faktor risiko aterosklerosis, seperti DM, dislipidemia, hipertensi, merokok, penuaan, dan obesitas (Gambar 6). Pada hipertensi, peningkatan tekanan sistemik pada mikrovaskuler menyebabkan penuaan dini dan peningkatan pergantian sel endotel, yang kemudian digantikan oleh sel endotel yang baru. Endotelium yang baru kemampuan untuk melepaskan *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) terganggu sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan *endothelium-derived constricting factors* (EDCFs) yang menyebabkan vasokonstriksi. Kemampuan endotel untuk berfungsi normal dalam mempertahankan ritme vaskular yang seimbang melalui faktor relaksasi dan kontraksi sangat penting dalam mencegah timbulnya kerusakan vaskular dini (Bleakley *et al.*, 2015; Park and Park, 2015).



Gambar 6. Faktor risiko aterosklerosis yang dimediasi oleh stres oksidatif dan ED (Park and Park, 2015).

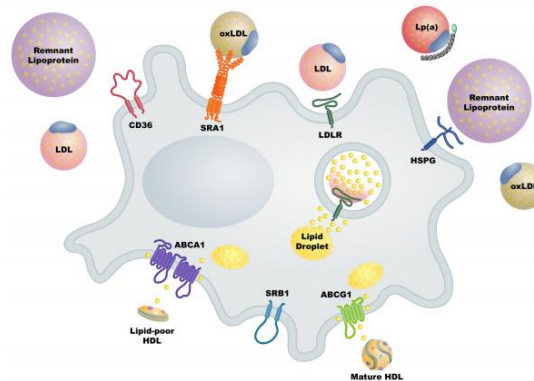
f. *Macrophage Scavenger Receptor-1*

Macrophage scavenger receptor-1 atau SRA-1 adalah reseptor pertama yang diidentifikasi dan dikloning. *Macrophage scavenger receptor-1* adalah protein membran integral tipe 2 homotrimerik, tipe II (domain transmembran tunggal dengan N-terminus sitoplasma) yang diekspresikan

dalam makrofag, sel endotel, dan jaringan otot polos. *Macrophage scavenger receptor-1* dapat mengikat oxLDL dan dapat menyerap sebanyak 30% oxLDL oleh makrofag. *Macrophage scavenger receptor-1* juga mengikat komponen bakteri dan merupakan faktor penting dalam mengendalikan endotoksemia (Gambar 7) (Sahoo and Drover, 2006).

h. Scavenger Receptor B1 (SR-B1)

Scavenger receptor B1 adalah reseptor kelas B dan protein transmembran tipe III. *Scavenger receptor B1* mengikat banyak ligan. *Scavenger receptor B1* memiliki pola ekspresi yang luas termasuk usus, makrofag, sel endotel, dan SMC *smooth muscle cell* (SMC) tetapi paling tinggi diekspresikan dalam jaringan hati yang memainkan peran utama dalam katabolisme kolesterol dan sintesis hormon. *Scavenger receptor B1* sebagai reseptor HDL. Serapan kolesterol yang diperantarai SR-B1 dari HDL terjadi melalui proses pengambilan yang selektif, *ester cholesteryl* di inti partikel HDL diekstrak secara selektif dan dikirim ke sel untuk hidrolisis dan/atau penyimpanan berikutnya (Gambar 7) (Sahoo and Drover, 2006).

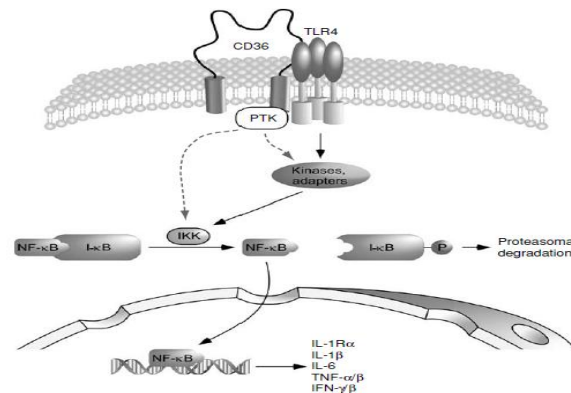


Gambar 7. Reseptor pada makrofag (Saphiro and Fazio, 2017)

g. CD36

Cluster of differentiation-36 adalah glikoprotein membran tipe III (multipel transmembran) yang diekspresikan dalam berbagai jaringan

(adiposa, jantung, otot, usus) dan jenis sel (monosit/makrofag, endotelium mikrovaskuler, sel dendritik, epitel retina, dan SMC) yang terlibat dalam berbagai fungsi seluler termasuk aterosklerosis. Beragam fungsi ini tercermin dari banyaknya ligan pada reseptor ini, yaitu *thrombospondin*, fosfolipid anionik, β -*amyloid*, asam lemak rantai panjang, lipoprotein asli, dan oxLDL. *Cluster of differentiation-36* juga berperan dalam mengatur respon inflamasi melalui transkripsi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) (Gambar 8) (Sahoo and Drover, 2006).

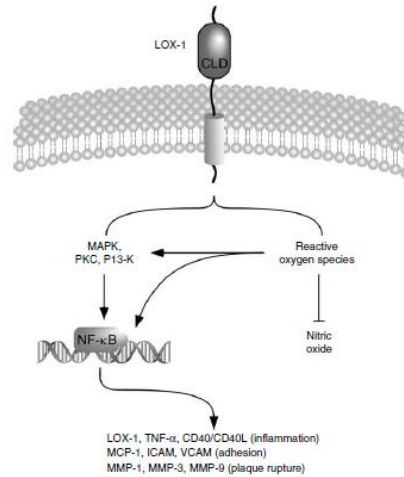


Gambar 8. Hipotesis interaksi CD36 dan aktivasi NF- κ B (Sahoo and Drover, 2006)

i. *The Lectin-Like oxLDL Receptor-1*

Scavenger receptor ini diekspresikan pada sel endotel, makrofag, SMC, dan trombosit. Keterlibatan ligan untuk LOX-1 tampaknya terkait dengan sejumlah proses pensinyalan intraseluler yang dapat mempengaruhi perkembangan aterosklerosis. Pengamatan pada manusia menunjukkan akumulasi LOX-1 pada lesi aterosklerotik dan mutasi LOX-1 pada manusia dikaitkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa LOX-1 adalah mediator penting aterosklerosis. Salah satu mekanisme LOX-1 dapat memediasi perkembangan lesi aterosklerosis adalah melalui kemampuannya untuk merangsang adesi leukosit setelah terpapar rangsangan inflamasi. Pada sel-sel *human coronary artery endothelial cells* (HCAEC), ekspresi LOX-1 yang diinduksi oleh oxLDL menyebabkan

peningkatan ekspresi MCP-1 dan monosit adesi (Gambar 9) (Sahoo *and* Drover, 2006).



Gambar 9. Jalur pensinyalan intraseluler setelah keterlibatan LOX-1 oleh oxLDL pada sel endotel (Sahoo *and* Drover, 2006).

2. Penyakit arteri perifer

a. Definisi

Penyakit arteri perifer adalah penyakit yang menyebabkan stenosis atau oklusi arteri ekstremitas bawah, dengan aterosklerosis menjadi etiologi yang paling umum. Aterosklerosis adalah proses kompleks yang melibatkan ED, gangguan lipid, aktivasi trombosit, trombotik, stres oksidatif, aktivasi otot polos vaskular, perubahan metabolisme matriks, *remodelling* dan faktor genetik. Peradangan juga berperan pada semua tahap aterosklerosis (Abdulhannan *et al.*, 2012; Christia, 2015).

Penyakit arteri perifer diklasifikasikan menurut gejala klinis. Klasifikasi Fontaine dan Rutherford adalah sistem yang paling banyak digunakan, dan peningkatan stadium menggambarkan gejala yang lebih berat (Tabel 3). Oklusi progresif menyebabkan stenosis arteri, dan berkurangnya aliran darah tanpa gejala yang nyata, namun tergantung pada tingkat obstruksi, berbagai gejala, termasuk klaudikasi, nyeri istirahat, ulserasi, atau gangren dapat terjadi. Hanya 10% pasien PAP dengan klaudikasi klasik, 50%

dengan nyeri kaki atipikal dan 40% asimtomatik. Klaudikasi klasik atau IC adalah gejala yang menggambarkan nyeri otot (sakit, kram, mati rasa atau rasa lelah), klasik pada otot betis, yang terjadi saat berolahraga, seperti berjalan kaki, dan menghilang dengan waktu istirahat yang singkat. *Intermittent claudication* berhubungan dengan PAP tahap awal, dan dapat berlanjut ke *claudication limb ischemic* (CLI) kecuali jika diobati atau faktor risiko dimodifikasi (Rhee and Kim, 2015; Olin *et al.*, 2016).

Tabel 3. Klasifikasi PAP berdasarkan gejala klinis (Rhee and Kim, 2015)

Fontaine classification		Rutherford classification		
Stage	Clinical symptoms	Stage	Category	Clinical symptoms
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate to severe claudication	I	2	Moderate claudication
III	Ischemic rest pain	I	3	Severe claudication
IV	Ulceration or gangrene	II	4	Ischemic rest pain
		III	5	Minor tissue loss
		IV	6	Major tissue loss

b. Epidemiologi

American Heart Association memperkirakan bahwa sekitar 8 sampai 12 juta orang Amerika menderita PAP, dengan prevalensi keseluruhan 3% sampai 10% (15% sampai 20% pada mereka yang berusia lebih dari 70 tahun). Di Jerman sekitar 1,8 juta orang memiliki gejala PAP dan setiap tahun antara 50.000 - 80.000 pasien terjadi CLI. Dalam sebuah studi berbasis populasi di Australia Barat, prevalensi PAP dilaporkan sekitar 23% pada pria berusia 75-79 tahun (Khrisna *et al.*, 2015; Rhee and Kim, 2015).

Menurut data *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), sebuah survei di Amerika Serikat menemukan umumnya PAP lebih sering terdapat pada ras kulit hitam non-Hispanik (7,8%) dibandingkan dengan ras kulit putih (4,4%). Prevalensi PAP, baik yang

simptomatik maupun asimtomatik, sedikit lebih besar pada pria daripada wanita, terutama pada kelompok usia yang lebih muda. Pada pasien dengan IC, rasio pria dibandingkan dengan wanita adalah antara 1 : 1 dan 2 : 1. Rasio ini meningkat pada beberapa studi setidaknya hingga 3 : 1 pada tahap penyakit yang lebih parah, seperti CLI kronis. Namun demikian, terdapat penelitian lain yang menyatakan bahwa prevalensi PAP pada wanita maupun pria adalah sama. Terdapat pula studi yang menyatakan bahwa IC didominasi oleh wanita (Weragoda *et al.*, 2016; Zang *et al.*, 2015).

Kejadian CLI dilaporkan sekitar 200-400 kasus baru setiap tahun per 1 juta penduduk, dan 1 dari setiap 100 pasien dengan IC akan berubah menjadi CLI per tahun. Amputasi relatif jarang hanya sekitar 1-3% selama periode 5 tahun. Empat anggota badan dengan ulserasi karena insufisiensi arteri yang diobati tanpa revaskularisasi memiliki risiko amputasi 19% pada 6 bulan dan 23% risiko pada 1 tahun (Abdulhannan *et al.*, 2012).

Penyakit arteri perifer secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD. Prevalensi penyakit arteri koroner dengan gejala PAP telah dilaporkan sebanyak 60% berdasarkan riwayat, pemeriksaan fisik, dan elektrokardiogram istirahat, dan 90% yang menjalani angiografi koroner. Kematian karena kejadian CVD terjadi pada 75% dari semua kematian pada pasien PAP. Risiko kematian akibat penyakit jantung koroner (PJK) 6 kali lebih besar pada pasien dengan PAP daripada mereka yang tidak. Prevalensi penyakit serebrovaskular dengan PAP sekitar 40% sampai 50%. Risiko kematian pada pasien dengan PAP sebanyak 3 kali lebih tinggi dalam 10 tahun dibandingkan dengan tidak adanya PAP (Tzou *and* Mohler, 2006).

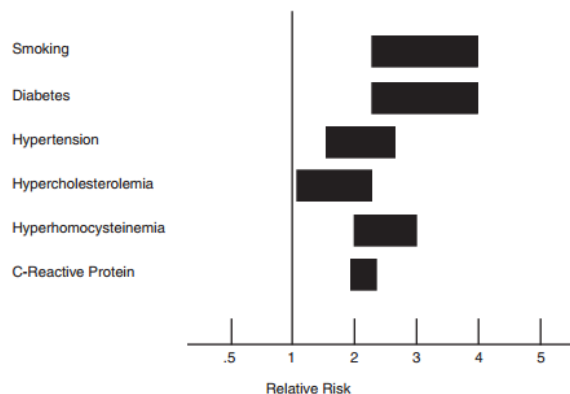
c. Faktor risiko PAP

Faktor risiko potensial PAP adalah peningkatan konsentrasi *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, homosistein, ApoB, dan viskositas plasma. Faktor risiko PAP mirip dengan risiko PJK yaitu usia, hiperlipidemia, hipertensi, DM, dan merokok. Prediktor terkuat untuk

terjadinya PAP adalah usia, DM, dan merokok (Verma *et al.*, 2011; McGinagle *et al.*, 2014; Khrisna *et al.*, 2015).

Kejadian PAP meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi PAP pada pasien berusia di atas 40 tahun adalah sekitar 4,3%. Pada pasien berusia di atas 70 tahun atau 50 - 69 tahun dengan faktor risiko prevalensi PAP sebesar 29%. Studi memperkirakan bahwa sekitar 25% pasien berusia di atas 55 tahun dalam praktik medis umumnya memiliki PAP (Blech *et al.*, 2003).

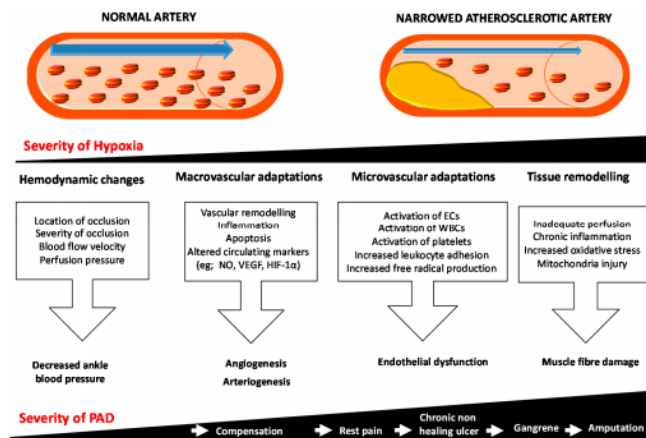
Dalam NHANES sekitar 26% pasien PAP juga menderita DM. Resistensi insulin telah diidentifikasi sebagai faktor risiko PAP bahkan pada subjek tanpa DM. Telah dilaporkan bahwa setiap peningkatan 1% hemoglobin (Hb) A1c terjadi peningkatan 26% risiko PAP. Dalam studi berbasis populasi seperti *Framingham Heart Study* dan *Edinburgh Artery Study*, risiko relatif kejadian PAP meningkat 1,5 - 4 kali pada pasien DM dan mengarah pada peningkatan kejadian CVD dan kematian lebih dini. Risiko terjadinya PAP proporsional dengan keparahan dan durasi DM. Risiko terjadinya IC juga lebih besar pada pasien DM dibanding pasien non DM. Pasien DM dengan PAP memiliki kemungkinan 7-15 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami amputasi dibanding pasien non DM dengan PAP (O'donnell *et al.*, 2011; Verma *et al.*, 2011; Olin *et al.*, 2016).



Gambar 10. Faktor risiko PAP pada ekstremitas bawah (Verma *et al.*, 2011)

Faktor risiko selanjutnya yakni merokok merupakan salah satu faktor risiko utama PAP, terutama pada penderita usia muda. Merokok dapat menyebabkan kerusakan pada endotel, mendorong terjadinya koagulasi, dan mempercepat terjadinya aterosklerosis. *Cardiovascular Health Study* menyatakan, perokok memiliki risiko relatif sebesar 2,5 kali lebih besar menderita PAP dibanding non perokok. Studi lain menyatakan bahwa mantan perokok memiliki risiko relatif 7 kali menderita PAP dan perokok aktif sebesar 16 kali bila dibandingkan dengan pasien non perokok (Serrano *and* Canejero, 2007; Olin *and* Sealove, 2010).

Dislipidemia telah terbukti menjadi faktor risiko penting bagi PAP. Peningkatan konsentrasi *total cholesterol* (TC), LDL, dan konsentrasi trigliserida (TG) telah ditemukan terkait dengan prevalensi dan insiden PAP. Setiap kenaikan 10 mg/dL TC, risiko terjadinya PAP meningkat sekitar 10%. Dalam studi *Framingham*, konsentrasi TC yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko 2 kali lipat (Tzou *and* Mohler, 2006)



Gambar 11. Skema representasi respon terhadap iskemia pada PAP (Khrisna *et al.*, 2015)

Respon terhadap progresifitas iskemia ekstremitas menyebabkan proses angiogenesis dan arteriogenesis dalam upaya meningkatkan suplai darah ke anggota tubuh yang terkena. *Vascular remodelling*, peradangan dan

jalur apoptosis juga terlibat dalam respon iskemik dan ini mungkin berkontribusi pada kerusakan jaringan. Pada pasien CLI respon kompensasi terhadap iskemia tidak efektif. Akibatnya, terdapat perfusi jaringan yang tidak memadai, disfungsi endotel, peradangan kronis dan tingginya stres oksidatif. Semua perubahan ini menyebabkan cedera mitokondria, radikal bebas, kerusakan serat otot, degenerasi *myofibre* dan fibrosis, serta kerusakan jaringan, yang akhirnya menyebabkan gangren (Gambar 11) (Pipinos *et al.*, 2008; Koutakis *et al.*, 2015).

d. Penegakan diagnosis PAP

Angiografi adalah pemeriksaan yang paling akurat untuk memeriksa anatomi dan kelainan vaskular serta dianggap sebagai alat evaluasi yang penting sebelum manajemen bedah. Namun, angiografi adalah prosedur invasif, terdapat risiko seperti perdarahan, infeksi, dan ruptur serta efek samping yang terkait dengan media kontras, seperti reaksi hipersensitivitas dan nefrotoksisitas dapat terjadi. Dalam beberapa tahun terakhir, teknologi pencitraan non-invasif telah dikembangkan, *ultrasound*, *multidetector computed tomography* (MDCT) dan *magnetic resonance (MR) angiography* telah banyak digunakan (Menke and Larsen, 2010).

Ankle brachial index yang juga dikenal sebagai *ankle-arm index* (AAI) adalah tes yang paling sederhana, non-invasif, dan murah, untuk menilai PAP. Reabilitasnya sangat bagus, dan validitas yang tinggi untuk stenosis $\geq 50\%$ pada arteri kaki (sensitivitas $\approx 90\%$ dan spesifisitas $\approx 98\%$). Tes ini dapat dilakukan dengan menggunakan *probe Doppler* yang murah dan *sphygmomanometer*. Ini dapat dilakukan dengan mudah di tempat perawatan klinis rawat jalan. Derajat PAP dapat ditentukan berdasarkan skor ABI (Tabel 4)(Walsworth *et al.*, 2017).

Ankle brachial index relatif sederhana, dan dapat dimasukkan sebagai bagian dari pemeriksaan fisik. Pemeriksaan tambahan seperti latihan di atas *treadmill* untuk mendeteksi penyakit ringan dan untuk mengukur waktu

berjalan dengan rasa sakit dan waktu berjalan maksimal, pengukuran *toe-brachial index* pada pasien dengan arteri yang tidak dapat dikompresi dengan baik, dan oksimetri transkutan untuk menilai oksigenasi jaringan dalam konteks PAP yang berat dan CLI. Ultrasonografi yang dikombinasikan dengan pencitraan *Doppler* (pemindaian dupleks) adalah teknik yang relatif murah dan terdapat pencitraan plak aterosklerotik di arteri perifer dan digunakan untuk menilai *stent* atau *graft* setelah revaskularisasi (Xu *et al.*, 2010; Kullo *and* Rooke, 2016).

Tabel 4. Derajat PAP berdasarkan ABI (Walsworth *et al.*, 2017).

ABI	Severity
>1,4	<i>Non-compressible arteries</i>
1,00-1,40	Normal
0,91-0,99	<i>Borderline (Equivocal)</i>
0,41-0,90	<i>Mild-moderate PAP</i>
0,00-0,40	<i>Severe PAP</i>

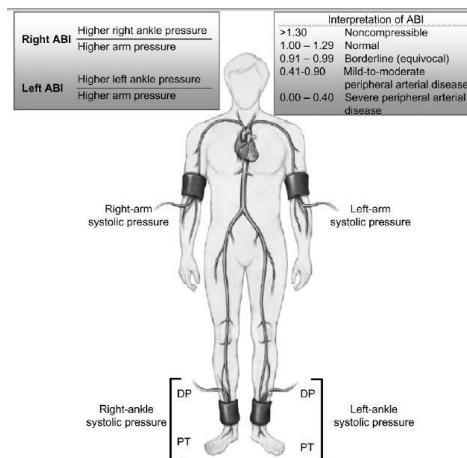
Keterangan : ABI : *Ankle brachial index*, PAP : Penyakit arteri perifer

Ankle brachial index adalah standar untuk mendiagnosis PAP dalam pengobatan klinis atau studi epidemiologi dan merupakan acuan yang digunakan untuk penyelamatan anggota tubuh bagian bawah, penyembuhan luka dan prediksi kelangsungan hidup pasien. *Ankle brachial index* dihitung sebagai rasio tekanan darah sistolik dari arteri brakialis dan dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior setelah pasien beristirahat pada posisi terlentang selama 10 menit (Gambar 12). Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa nilai ABI abnormal adalah prediktor independen mortalitas dan kejadian kardiovaskular (Hayer *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2013; Rhee *and* Kim, 2015).

Prosedur pengukuran ABI (Potier *et al.*, 2011) yaitu :

- i. Anjurkan pasien berbaring terlentang, posisi kaki sama tinggi dengan posisi jantung.

- ii. Pasang manset tensimeter di lengan atas dan tempatkan *probe vascular doppler ultrasound* diatas arteri brakialis dengan sudut 45 derajat.
- iii. Palpasi nadi radialis kemudian pompa manset hingga 20 mmHg di atas tekanan darah palpasi sistolik.
- iv. Kempiskan manset, perhatikan suara pertama yang dideteksi oleh *probe* hasilnya merupakan tekanan darah sistolik arteri brakialis.
- v. Ulangi pada lengan yang lain.
- vi. Pasang manset tensimeter di pergelangan kaki dan tempatkan *probe vascular doppler ultrasound* di atas arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis dengan sudut 45 derajat.
- vii. Palpasi nadi dorsalis pedis kemudian pompa manset hingga 20 mmHg diatas tekanan darah palpasi sistolik.
- viii. Kempiskan manset, perhatikan suara pertama yang dideteksi oleh *probe* hasilnya merupakan tekanan darah sistolik tungkai.
- ix. Ulangi pada kaki yang lain.
- x. Pilih tekanan darah sistolik arteri brakialis tertinggi (diantara lengan kanan dan kiri) dan tekanan darah sistolik kaki tertinggi (diantara kaki kanan dan kaki kiri).



Gambar 12. *Ankle brachial index* (Mukherjee, 2009)

3. *Small dense low density lipoprotein*

a. Definisi

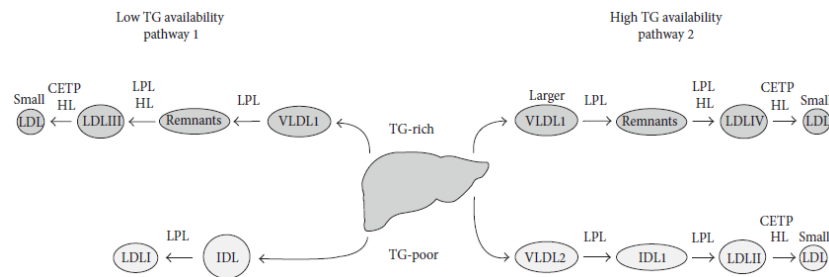
Low density lipoprotein didefinisikan secara luas sebagai fraksi lipoprotein dengan densitas berkisar antara 1,006 - 1,063 g/ml, yang dapat diisolasi dengan berbagai metode laboratorium. Rentang ini juga mencakup *intermediate density lipoprotein* (IDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Lebih tepatnya, LDL diketahui memiliki densitas 1.019 - 1.063 g/ml. Ultrasentrifugasi dan GGE dengan modifikasi banyak digunakan untuk menganalisis LDL. Pada sebagian besar penelitian menggunakan metode ini, partikel LDL dikelompokkan menjadi 3 atau 4 subklas, yaitu besar (LDL I), *intermediate* (LDL II), kecil (LDL III), dan dalam beberapa penelitian, sangat kecil (LDL IV). *Low density lipoprotein cholesterol* III dan LDL IV disebut sebagai sdLDL (Harimaya *and* Miida, 2012).

Menurut konsensus saat ini, terdapat 2 fenotip utama berdasarkan profil LDL, yaitu A dan B. Fenotip A didominasi *large buoyant low density lipoprotein* (IbLDL) dan fenotip B didominasi sdLDL. Fenotip B dilaporkan terdapat pada sejumlah penyakit, termasuk kelainan metabolik, obesitas, dan DM tipe 2 dan dianggap sebagai faktor risiko PJK. Selain itu, fenotip ini dikaitkan dengan konsentrasi TG plasma yang meningkat, penurunan HDL, dan aktivitas *hepatic lipase* (HL) yang tinggi (Brunzell *et al.*, 2012).

b. Epidemiologi

Menurut NHANES lebih dari 60% pasien dengan PAP menderita hiperkolesterolemia, sedangkan menurut PAD *awareness, risk, and treatment: new resources for survival* (PARTNERS) prevalensi hiperlipidemia pada pasien dengan PAP adalah 77%. Data dari *Framingham Heart Study* menunjukkan hipertensi dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko independen PAP. Konsentrasi kolesterol puasa > 7 mmol/L dikaitkan dengan peningkatan dua kali lipat dalam risiko IC (Olin *and* Sealove, 2010; Peach *et al.*, 2012).

Ada 2 jalur metabolik untuk memproduksi partikel LDL dari prekursor yang disekresikan oleh hati. Dalam kasus ketersediaan TG rendah, hati mengeluarkan sebagian besar VLDL1 dan IDL sebagai partikel lipoprotein TG-rich dan TG-poor. Ini dapat dimodifikasi oleh *lipoprotein lipase* (LPL) HL untuk menghasilkan partikel LDL I dan III. Dalam kasus ketersediaan TG tinggi, pola prekursor LDL yang berbeda disekresikan, termasuk VLDL1 dan VLDL 2 yang lebih besar. Setelah modifikasi oleh LPL dan HL, VLDL 1 dan VLDL 2 menghasilkan partikel LDL II dan IV. Setelah transfer TG ke partikel LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP), LDL II dan LDL IV dapat dieliminasi lebih lanjut oleh HL yang menghasilkan pembentukan partikel LDL yang lebih kecil (Gambar 13) (Ivanova *et al.*, 2017).



Gambar 13. Skema hipotesis asal metabolisme subkelas LDL (Ivanova *et al.*, 2017)

c. Patofisiologi

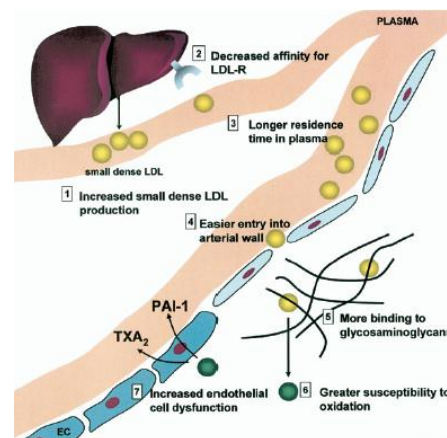
Partikel LDL adalah populasi heterogen, dan telah lama dihipotesiskan bahwa subfraksi LDL, khususnya sdLDL, memiliki potensi aterogenik tinggi. Sejumlah mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan peningkatan aterogenisitas dari sdLDL, yaitu (1) afinitas yang lebih rendah untuk reseptor LDL, (2) lebih mudah masuk ke dinding arteri, (3) retensi arteri yang lebih besar karena peningkatan ikatan *glycosaminoglycan*, (4) kerentanan yang lebih besar terhadap oksidasi, dan (5) berada lebih lama di dalam plasma. Partikel sdLDL lebih kecil dan mengandung sedikit kolesterol, sehingga konsentrasi sdLDL juga menggambarkan peningkatan

jumlah partikel aterogenik, yang mungkin tidak tercermin oleh konsentrasi LDL (Gambar 14) (Hoogeveen *et al.*, 2014).

Peningkatan sdLDL dan *carotid artery intima media thickness* (CA-IMT) berhubungan dengan faktor risiko CVD. Shen *et al.* (2015) menyatakan bahwa sdLDL adalah variabel lipid yang lebih baik daripada parameter standar lainnya dalam menilai risiko CVD menggunakan CA-IMT, bahkan setelah disesuaikan dengan faktor risiko CVD seperti usia yang lebih tinggi, jenis kelamin pria, merokok, dan riwayat keluarga CVD. Peningkatan konsentrasi sdLDL ditemukan pada pasien DM tipe 2, sindrom metabolik, gagal ginjal kronis, dan hiperlipidemia. Menurut Hirano *et al.* 2004 pada studi *cross sectional* didapatkan konsentrasi sdLDL secara signifikan lebih tinggi pada pasien PJK. Studi terbaru dari *Quebec Cardiovascular Study* menyatakan bahwa pria dengan peningkatan LDL dengan diameter kurang dari 25,5 nm memiliki faktor risiko PJK 3,6 lebih tinggi bila dibandingkan pada pria dengan konsentrasi LDL yang relatif normal. Hubungan sdLDL dengan PJK telah ditunjukkan dengan jelas dalam sebuah penelitian prospektif besar yang dilakukan pada 11.419 individu yang menggunakan uji homogen untuk penilaian sdLDL. *Small dense low density lipoprotein* sebagai prognosis risiko PJK bahkan pada pasien yang berisiko rendah terhadap kardiovaskular berdasarkan nilai LDL, oleh karena itu memberikan nilai tambahan untuk penilaian risiko CVD. Pada penelitian Kim *et al.* 2012 pada 383 subjek penelitian tanpa sindrom metabolik dengan 198 subjek hipertensi dan 108 subjek tanpa hipertensi didapatkan konsentrasi sdLDL lebih tinggi pada kelompok hipertensi dari pada kelompok non hipertensi ($39,88 \pm 8,83$ mg/dl vs $37,74 \pm 8,46$ mg/dl, $p= 0,046$) (Kim *et al.*, 2012; Arai *et al.*, 2013; Hoogeveen *et al.*, 2014).

Hiperlipidemia mempengaruhi struktur endotel dinding arteri, yang dapat menyebabkan pembentukan lesi aterosklerosis. *Low density lipoprotein* merupakan salah satu penyebab utama ED dan cedera otot polos. Perubahan

struktur endotel memungkinkan lipoprotein memasuki dinding arteri, menjadi teroksidasi, dan mendukung pembentukan *fatty streak*, yang merupakan lesi awal pada aterosklerosis. Hal ini akan berkembang menjadi lesi yang lebih kompleks yang menyebabkan stenosis atau oklusi arteri. Peningkatan konsentrasi LDL juga diketahui dapat meningkatkan risiko kejadian CVD dan PAP (Ghasemi *et al.*, 2015).



Gambar 14. Mekanisme biokimia dan seluler sdLDL (Mudd *et al.*, 2007).

d. Pemeriksaan sdLDL

Analisis ultrasentrifugasi adalah pemeriksaan baku emas dalam menganalisis LDL. Ultrasentrifugasi mengukur kepadatan, ukuran partikel, dan kecepatan flotasi LDL dalam medan gravitasi, semakin cepat kecepatan flotasi, semakin tinggi konsentrasi LDL. Metode ultrasentrifugasi saat ini hanya tersedia di beberapa laboratorium penelitian di seluruh dunia. Namun, metode ini sulit dan membutuhkan peralatan khusus dan waktu yang lama. *Gradient gel electrophoresis* adalah metode sederhana yang mudah didapat untuk menentukan ukuran LDL. Metode ini menggunakan plasma atau serum, dan beberapa sampel dapat diproses bersama. Dengan metode ini LDL dibagi menjadi 4 *subclass*, yaitu : LDL I (LDL besar, diameter 26,0-28,5 nm), LDL II (LDL sedang, 25,5-26,4 nm), LDL III A dan B (LDL kecil,

24,2-25,5 nm), dan LDL IV A dan B (LDL sangat kecil, 22,0–24,1 nm). Dua fenotipe dapat dibedakan berdasarkan diameter partikel LDL > 25,5 nm untuk fenotipe pola A (LDL besar dan menengah) dan $\leq 25,5$ nm untuk fenotipe pola B (LDL kecil dan sangat kecil). *Nuclear magnetic resonance* mengukur diameter dan konsentrasi LDL. Diameter ditentukan oleh sinyal dari lapisan permukaan fosfolipid LDL, dan konsentrasi oleh jumlah kelompok metil pada molekul ester kolesterol dan TG di masing-masing 4 subfraksi LDL yang terpecahkan. *Nuclear magnetic resonance* adalah yang paling cepat untuk menentukan konsentrasi LDL dan konsentrasi subfraksi. Namun, instrumentasi yang dibutuhkan NMR terlalu mahal untuk laboratorium klinis umum. *High performance liquid chromatography* (HPLC) dapat mengukur konsentrasi lipid di berbagai subfraksi lipoprotein. Namun, HPLC juga menyita waktu, dan mahal untuk penggunaan klinis rutin. Baru-baru ini alat *automated homogenous assay* untuk mengukur sdLDL sudah digunakan, dan nilai-nilai sdLDL menunjukkan hasil yang sangat baik dengan isolasi sdLDL dengan ultrasentrifugasi berurutan. Metode yang tepat dan cepat ini memungkinkan dilakukannya rutinitas sejumlah besar sampel (Sacks and Campos, 2003; Hirano *et al.*, 2004; Shen *et al.*, 2015; Ivanova *et al.*, 2017).

4. Rasio ApoB/ApoA-I

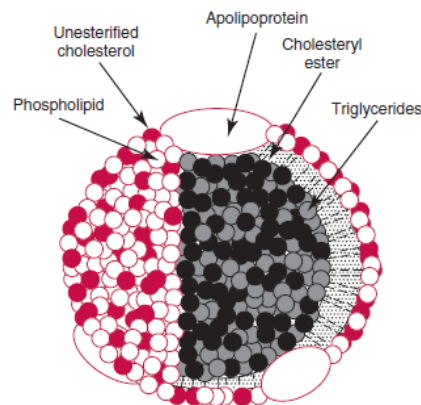
a. Apolipoprotein B

1). Definisi

Lipid yang disintesis di hati dan usus harus diangkut ke berbagai jaringan untuk mencapai fungsi metaboliknya. Karena relatif tidak dapat larut dalam air lipid diangkut dalam plasma di kompleks makromolekul yang disebut lipoprotein. Lipoprotein berbentuk partikel bola dengan lipid nonpolar yang lebih hidrofobik (TG dan ester kolesterol) di intinya, dan lebih banyak lipid polar atau *amphipathic* (fosfolipid dan kolesterol bebas) yang berorientasi dekat permukaan sebagai monolayer tunggal. Mereka

juga mengandung satu atau lebih protein spesifik, yang disebut apolipoprotein, yang terletak di permukaannya (Gambar 15) (Burtiz *et al.*, 2012)

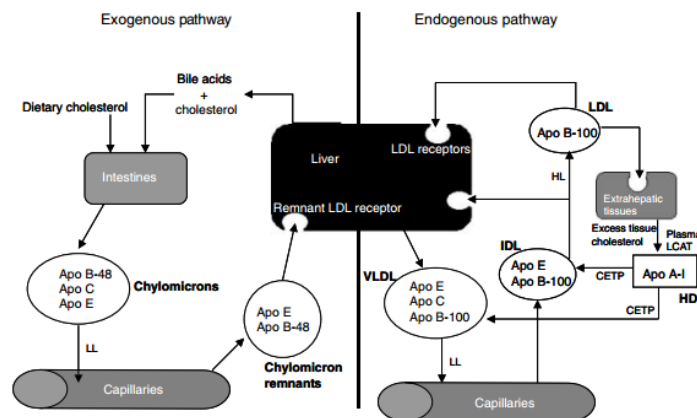
Apolipoprotein adalah bagian protein dari lipoprotein. Secara umum Apo memainkan peranan penting dalam transport lipid. Apolipoprotein bertindak sebagai penggerak pelekatan lipoprotein ke reseptor lipoprotein pada sel untuk memungkinkan transfer lipoprotein (membawa produk lemak) ke dalam sel. Apolipoprotein juga merupakan enzim yang berkaitan dengan sintesis lipoprotein. Apolipoprotein sebagian besar terbentuk di hati dan usus. Apolipoprotein yang terbentuk di hati dikendalikan oleh sejumlah faktor, termasuk komposisi makanan, hormon (insulin, glukagon, tirosin, estrogen, androgen), intake alkohol, dan beberapa obat (statin, niasin, dan asam fibrik) (Pagana *and* Pagana, 2012).



Gambar 15. Struktur partikel lipoprotein (Burtiz *et al.*, 2012)

Lipid, tidak larut air, diangkut melalui sirkulasi dalam kompleks dengan protein yang dikenal sebagai lipoprotein. Lipoprotein memiliki inti hidrofobik, terdiri dari ester kolesterol dan TG, dan selubung hidrofilik, yang terdiri dari kolesterol bebas atau tidak teresterisasi, fosfolipid, dan apolipoprotein. Ada dua sumber utama TC yaitu diet dan sintesis endogen. Kira-kira setengah dari kolesterol diet memasuki usus diserap, sisanya diekskresikan dalam bentuk tinja. Tubuh manusia, melalui proses sintesis

kolesterol, menghasilkan sekitar 500-1000 mg kolesterol setiap hari. Mayoritas kolesterol (70-80%) yang beredar berasal dari sintesis endogen (Gambar 16). Kolesterol adalah komponen membran sel dan prekursor hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D. Triglicerida berfungsi sebagai sumber energi utama. Apolipoprotein mengatur dan mengendalikan metabolisme lipoprotein dan transportasi lipid (Imes *and* Austin, 2012).



Gambar 16. Metabolisme lipoprotein (Walldius *and* Jungner, 2004)

2). Epidemiologi

Penelitian *Copenhagen City Heart Study* meneliti prediksi *ischemic heart disease* dan MI pada populasi umum pada pria dan wanita menggunakan konsentrasi ApoB. Wanita dengan konsentrasi ApoB tinggi > 95 mg/dL memiliki *hazard ratio* untuk *ischemic heart disease* sebesar 1,8 [95 % *confidence interval* (CI): (1,2 - 2,5)] dan untuk MI 2,6 [95% CI: (1,4 - 4,7)] dibandingkan wanita dengan konsentrasi ApoB rendah < 75 mg/dL. Pria dengan konsentrasi ApoB tinggi > 95 mg/dL, memiliki *hazard ratio* untuk *ischemic heart disease* sebesar 1,9 [95% CI: (1,5 - 2,6)] dan untuk MI 2,4 [95% CI: (1,5 - 3,6)] dibandingkan pria dengan tingkat ApoB rendah < 76 mg/dL. Apolipoprotein B lebih unggul daripada LDL dalam prediksi *ischemic heart disease* dan MI pada kedua jenis kelamin ($p < 0,001$ untuk prediksi *ischemic heart disease* dan

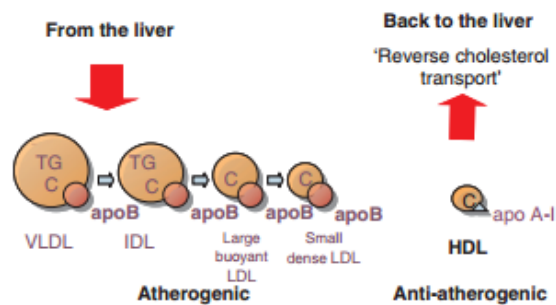
$p=0,004$ untuk prediksi MI pada wanita; $p = 0,01$ untuk *ischemic heart disease* dan $p = 0,03$ untuk MI pada pria). Beberapa penelitian lain telah melaporkan hasil yang sama sehubungan dengan kemampuan prediktif ApoB pada *ischemic heart disease* (Chien *et al.*, 2007; Imes and Austin, 2012).

3). Patofisiologi

Konsentrasi ApoB plasma adalah *biomarker* baru yang dapat mencerminkan konsentrasi partikel LDL yang lebih baik dan indikator risiko yang lebih baik daripada LDL. Konsentrasi ApoB mencerminkan jumlah total aterogenik lipoprotein karena masing-masing molekul *chylomicron*, *chylomicron remnant*, VLDL, IDL, LDL, dan lipoprotein (Lp)(a) mengandung 1 molekul ApoB (Gambar 17). Apolipoprotein B adalah komponen utama polipeptida LDL. Sembilan puluh persen dari total plasma ApoB terkandung dalam partikel LDL. Empat puluh persen bagian protein VLDL terdiri dari ApoB. Apolipoprotein B terdiri dari 2 bentuk : Apo B-100 dan ApoB-48. Apolipoprotein B-100 disintesis di hati dan ditemukan pada lipoprotein endogen (VLDL dan LDL). Apolipoprotein B-100 memiliki afinitas pada reseptor LDL yang terletak di permukaan sel jaringan perifer dan terlibat pada deposisi TC. Pengukuran ApoB tidak perlu dilakukan dalam keadaan puasa, telah distandarisasi oleh *World Health Organization* (WHO), dan tersedia di sebagian besar laboratorium komersial. Studi prospektif menunjukkan bahwa konsentrasi ApoB adalah indikator superior vaskular atau penyakit jantung dan prediksi risiko CVD dibandingkan profil lipid konvensional, misalnya TC dan LDL (Mudd *et al.*, 2007; Imes and Austin, 2012; Pagana and Pagana, 2012; Sandhu *et al.*, 2016).

Konsentrasi ApoB meningkat pada keadaan DM, hipotiroid, sindrom nefrotik, gagal ginjal, penyakit dan obstruksi hati, *Cushing's syndrome*, diet tinggi lemak jenuh dan kolesterol dapat meningkatkan

konsentrasi ApoB, obat-obatan termasuk androgen, beta bloker, diuretik, penyalahgunaan etanol, dan progestin, sedangkan konsentrasi ApoB menurun dapat terjadi pada malnutrisi atau malabsorpsi, *Reye's syndrome*, Apolipoprotein C-II defisiensi, obat-obatan termasuk *cholestyramine*, estrogen, lovastatin, neomycin, niacin, simvastatin, dan tiroksin (Fischbach *and* Dunning, 2009; Pagana *and* Pagana, 2012).



Gambar 17. Partikel aterogenik ApoB dan lipoprotein anti aterosklerosis ApoA-I (Waldius, 2012)

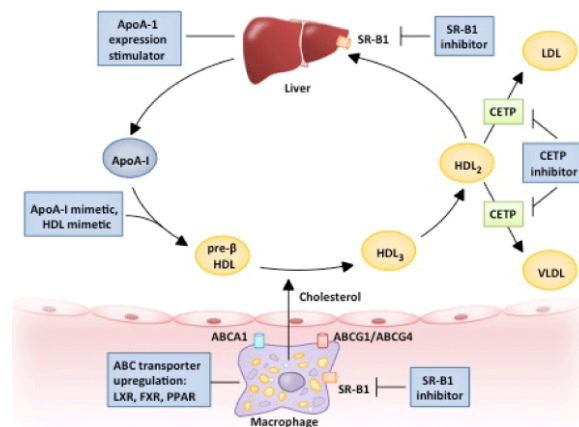
b. Apolipoprotein A-1

1). Definisi

Apolipoprotein A-I adalah komponen protein utama dari HDL. Apolipoprotein A-I dengan berat molekul 28,1 kDa, dikodekan oleh gen apolipoprotein A1, yang memainkan peran penting dalam metabolisme TC bersama dengan HDL. Apolipoprotein A terdiri dari 2 bentuk : ApoA-I merupakan 75 % dari ApoA, dan ApoA-II merupakan 20 % dari protein HDL. Fungsi utama HDL adalah mengangkat kolesterol dari dalam jaringan dan mengarahkannya kembali ke hati untuk diekskresikan melalui empedu (Pagana *and* Pagana, 2012).

Kolesterol tidak dapat dimetabolisme dan digunakan sebagai sumber energi dalam tubuh manusia, sehingga ekskresi melalui empedu adalah satu-satunya cara tubuh bisa menyingkirkan kelebihan kolesterol

setelah memenuhi kebutuhan tubuh. Apolipoprotein A-I membantu HDL dalam hal ini. Apolipoprotein A-I juga mengaktifkan *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT), enzim yang terdapat pada HDL dan mengesterifikasi kolesterol yang diambil oleh HDL sehingga larut dalam lipid dan dapat terikat di dalam partikel HDL, kemudian dapat diambil oleh hati, bersamaan dengan partikel HDL (Gambar 18). Penurunan konsentrasi ApoA-I berhubungan dengan peningkatan risiko PJK, sehingga ApoA-I digunakan sebagai faktor risiko penyakit vascular aterogenik (Rahim *et al.*, 2016).



Gambar 18. Peran ApoA-I dalam metabolisme lipoprotein (Vuilleumier *et al.*, 2013)

2). Epidemiologi

Penelitian Woo *et al.* tahun 1991 pada 304 pasien stroke didapatkan faktor protektif HDL pada konsentrasi $> 1,59$ mmol/L dan konsentrasi serum ApoA-I ≥ 106 mg/dl. Riwayat hipertensi, konsentrasi serum Lp(a) yang tinggi, dan konsentrasi ApoA-I yang rendah menjadi faktor risiko independen untuk semua stroke. Menurut Asteriou *et al.* tahun 2002 penelitian pada 52 pasien dengan *lower limb atherosclerotic occlusive disease* didapatkan penurunan konsentrasi HDL dan ApoAI yang signifikan ($p=0,000001$) dan peningkatan Lp(a) ($p=0,000001$) pada pasien bila dibandingkan dengan kontrol. Pada analisis regresi *multiple*

didapatkan hubungan yang signifikan antara konsentrasi ApoA-I yang rendah ($p=0,04$) dan konsentrasi Lp(a) yang tinggi (0,0004) pada penyakit ini. *The prospective epidemiological study of myocardial infarction* meneliti hubungan antara insidensi PJK dan parameter HDL dan ApoA-I. Apolipoprotein A-I adalah prediktor terkuat pada penyakit PJK (Woo *et al.*, 1991; Asteriou *et al.*, 2002; Walldius and Jungner, 2004).

3). Patofisiologi

Apolipoprotein A-I berhubungan dengan HDL dan konsentrasinya dalam plasma berbanding terbalik dengan predisposisi PJK. Apolipoprotein A-I adalah apolipoprotein utama HDL. Konsentrasinya dalam plasma terkait dengan tingkat HDL yang memberikan perlindungan terhadap perkembangan aterosklerosis. Pengukuran ApoA-I menjadi *marker* yang lebih baik daripada HDL dalam penilaian risiko PJK. Apolipoprotein A-I juga merupakan aktivator LCAT, enzim yang bertanggung jawab untuk esterifikasi kolesterol dalam plasma, dan tampaknya memainkan peran dalam mobilisasi kelebihan kolesterol dari sel untuk dibawa kembali ke hati (Ogedegbe, 2002; Walldius and Jungner, 2004).

Tabel 5. Klasifikasi plasma apolipoprotein (Burtiz *et al.*, 2012)

Apolipoprotein	Molecular Weight, Da	Chromosomal Location	Function	Lipoprotein Carrier(s)
Apo A-I	29,016	11	Cofactor LCAT	Chylomicron, HDL
Apo A-II	17,414	1	Not known	HDL
Apo A-IV	44,465	11	Activates LCAT	Chylomicron, HDL
Apo B-100	512,723	2	Secretion of triglyceride from liver binding protein to LDL receptor	VLDL, IDL, LDL
Apo B-48	240,800	2	Secretion of triglyceride from intestine	Chylomicron
Apo C-I	6630	19	Activates LCAT	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo C-II	8900	19	Cofactor LPL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo C-III	8800	11	Inhibits apo C-II, activation of LPL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo E	34,145	19	Facilitates uptake of chylomicron remnant and IDL	Chylomicron, VLDL, HDL
Apo(a)	187,000-662,000	6	Unknown	Lp(a)

Konsentrasi ApoA-I meningkat pada keadaan aktifitas fisik, familial hyper- α -lipoproteinemia, kehamilan, penurunan berat badan, obat-obatan seperti *carbamazepine*, estrogen, *ethanol*, *lavastatin*, *niacin*, oral kotrasepsi, *phenobarbital*, pravastatin, dan simvastatin. Sedangkan penurunan konsentrasi ApoA-I pada keadaan DM terkontrol buruk, sindrom nefrotik, gagal ginjal, penyakit hati, PJK, MI, dan *ischemic heart disease* (Fischbach and Dunning, 2009; Pagana and Pagana, 2012).

c. Rasio ApoB/ApoA-I

1). Definisi

Rasio ApoB/ApoA-I adalah indeks sederhana yang mencerminkan keseimbangan transportasi kolesterol dalam suatu sistem. Apolipoprotein A-I dikaitkan dengan lipid pelindung jantung (HDL) karena memainkan peran sentral dalam transportasi balik kolesterol sementara ApoB dikaitkan dengan lipid aterogenik (LDL dan VLDL). Semakin rendah nilai rasio ApoB/ApoA-I, semakin sedikit kolesterol yang kemungkinan akan disimpan di dinding arteri dan dengan demikian mencegah aterogenesis dan juga menurunkan risiko kardiovaskular. Pengukuran rasio ApoB/ApoA-I adalah metode yang sensitif, spesifik, dan berguna untuk penilaian PJK (Ogedegbe, 2002; Prajapati *et al.*, 2016).

2). Epidemiologi

Hasil dari sejumlah studi epidemiologi menunjukkan bahwa rasio ApoB terhadap ApoA-I adalah prediktor terkuat PJK. Di kedua kelompok plasebo dan kelompok perlakuan dari uji coba *The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TEXCAPS), rasio ApoB/ApoA-I adalah rasio yang kuat untuk prediktor PJK (Barter *et al.*, 2006).

Demikian pula, Van Lennep *et al.* tahun 2000 melaporkan bahwa pada pasien dengan PJK dengan terapi statin menggunakan ApoB dan

rasio ApoB/ApoA-I untuk memperkirakan MI dan semua penyebab kematian, sedangkan LDL dan TG tidak (Lennep *et al.*, 2000).

Pada pria dan wanita dari studi *Apolipoprotein-related Mortality Risk* (AMORIS), superioritas rasio ApoB terhadap ApoA-I dibandingkan dengan rasio TC/HDL menjadi lebih jelas pada peningkatan risiko PJK (Mudd *et al.*, 2007).

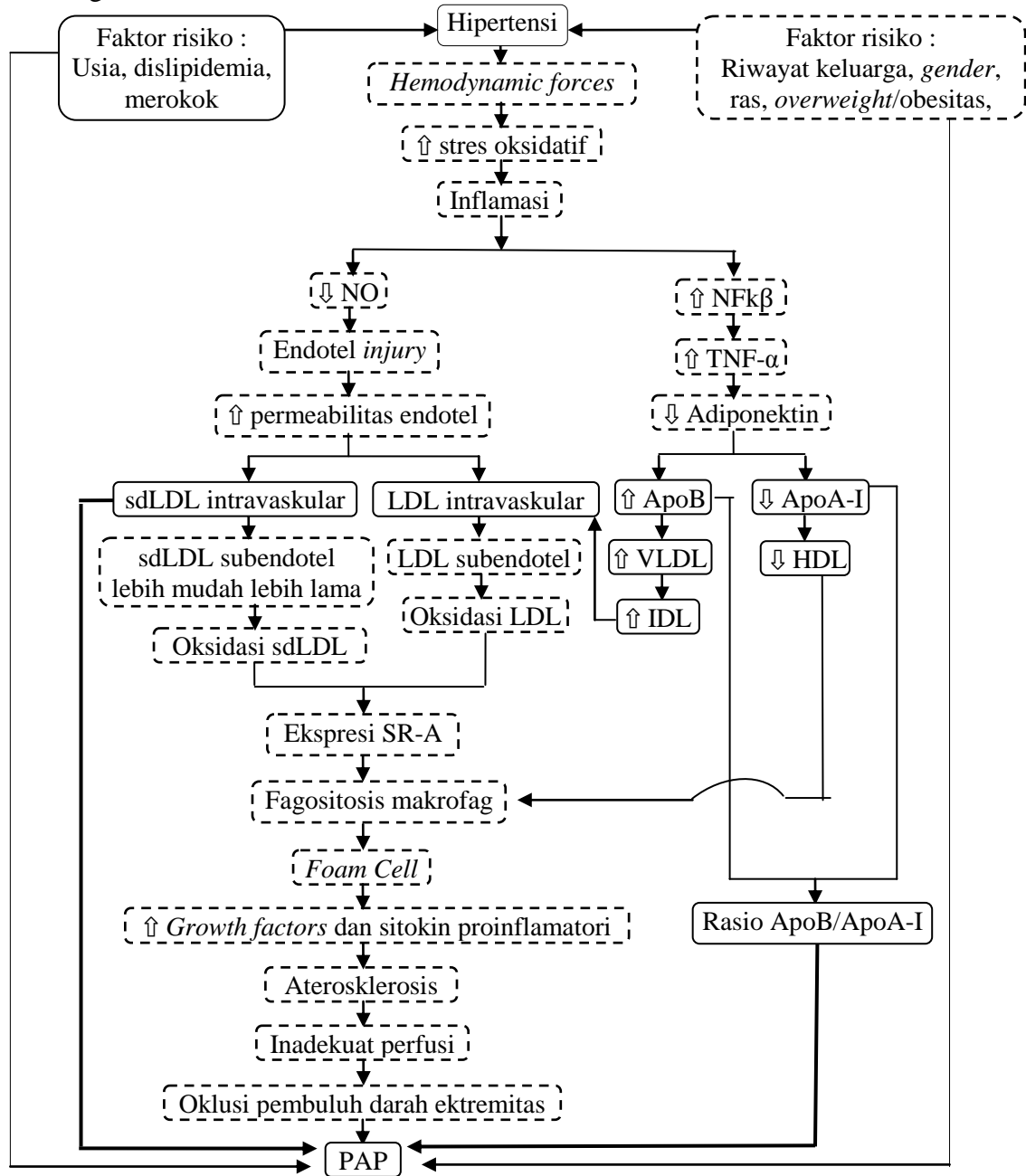
3). Patofisiologi

Rasio ApoB/ApoA-I sebagai prediktor lipid terbaik untuk kejadian kardiovaskular. Konsentrasi plasma ApoB adalah indikator dari jumlah total partikel aterogenik, sedangkan ApoA-I terlibat dalam transportasi balik kolesterol yang memiliki sifat antioksidan dan anti inflamasi, sehingga ApoB/ApoA-I mencerminkan keseimbangan proaterogenik/antiaterogenik plasma. Metabolisme apolipoprotein sangat erat kaitannya dengan perkembangan aterosklerosis, dan peran yang dimainkan oleh berbagai tipe apolipoprotein. Peningkatan konsentrasi ApoB dan/atau konsentrasi ApoA-I yang rendah secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dalam studi klinis, dan konsentrasi ApoB telah terbukti menjadi prediktor risiko kardiovaskular yang lebih baik daripada LDL. Apolipoprotein B dan ApoA-I merupakan prediktor yang kuat pada pasien yang menerima terapi modifikasi lipid. Apolipoprotein B dan ApoA-I tampaknya memiliki efek yang berlawanan pada risiko aterogenik, rasio antara keduanya menunjukkan keseimbangan antara partikel ateroprotektif dan yang berpotensi aterogenik dan kaya kolesterol, mungkin menjadi ukuran risiko yang lebih berguna daripada salah satu parameter saja. Konsentrasi apolipoprotein juga mudah diukur, tidak memerlukan sampel darah puasa, dan analisisnya distandarisasi dan mudah diotomatisasi. Apolipoprotein B dan ApoA-I memiliki keunggulan metodolog di atas LDL dan HDL sebagai ukuran risiko kardiovaskular, di samping kekuatan prediktif yang

lebih besar. Telah disarankan bahwa pengukuran ApoB dan ApoA-I dapat secara signifikan meningkatkan penilaian risiko kardiovaskular, terutama pada pasien tanpa peningkatan LDL (Walldius *et al.*, 2001; Walldius and Jungner, 2004; Siniawsky *et al.*, 2011).

Apolipoprotein diukur dengan berbagai immunoassays, yaitu *radioimmunoassay* (RIA), *enzyme link immunoassay* (ELISA), *immunodiffusion radial* (RID), *immunoturbidimetric*, dan *immunonephelometric*. *Immunoturbidimetry* dan *immunonephelometry* secara luas digunakan untuk mengukur ApoA-I dan ApoB. Menurut *Proficiency Testing Survey*, semua laboratorium klinis di Amerika Serikat yang mengukur ApoA-I dan Apo B menggunakan salah satu dari dua metode ini. Sebagai alternatif, teknik yang lebih sensitif, seperti ELISA dan RIA, mungkin lebih cocok untuk Apo dengan konsentrasi yang lebih rendah, seperti Apo C-I dan Apo C-II (Burtiz *et al.*, 2012)

B. Kerangka Pikir



Keterangan :
 [] : Lingkup penelitian
 [] : Bukan lingkup penelitian
 —> : Analisis hubungan
 —> : Mempengaruhi

Gambar 19. Kerangka pikir

C. Hipotesis

Terdapat hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I untuk menilai kejadian PAP pada pasien hipertensi

BAB III

METODE DAN CARA PENELITIAN

A. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I untuk menilai kejadian PAP pada pasien hipertensi

B. Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan pada pasien hipertensi yang datang ke Poliklinik Jantung RSDM dan melakukan pemeriksaan laboratorium di Instalasi Patologi Klinik RSDM Surakarta antara bulan Mei 2018 – sampai jumlah sampel terpenuhi.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi penelitian

Populasi target penelitian ini adalah semua pasien hipertensi yang datang ke Poliklinik Jantung RSDM. Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua pasien hipertensi yang datang ke Poliklinik Jantung RSDM diperiksa ABI dan melakukan pemeriksaan rutin di laboratorium Patologi Klinik RSDM Surakarta pada bulan Mei – sampel terpenuhi.

2. Besar sampel penelitian

Perkiraan besar sampel berdasarkan rumus besar sampel untuk rancangan penelitian analisis multivariat menurut Harris (1985) adalah jumlah sampel minimal dianjurkan menggunakan angka absolut 10 subjek per variabel. Pada penelitian ini terdapat 5 variabel bebas, maka besar sampel minimal adalah $5 \times 10 = 50$ sampel.

3. Kriteria inklusi dan eksklusi

a. Kriteria inklusi

- Pasien dengan diagnosis hipertensi, diperiksa ABI dan melakukan pemeriksaan di laboratorium Patologi Klinik RSDM di Surakarta.
- Pasien dewasa usia >18 tahun

- Pasien pria dan wanita
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar persetujuan.

b. Kriteria eksklusi

- Pasien riwayat DM yang didapat dari anamnesis dan rekam medis
- Pasien dengan gangguan fungsi hati yang didapat dari anamnesis dan rekam medis.
- Pasien riwayat trauma, operasi atau amputasi melibatkan tungkai bawah, ulkus pada kaki yang didapat dari anamnesis dan rekam medis
- Data rekam medik pasien tidak lengkap

D. Bahan dan Alat

1. Bahan

- a. Sampel berupa serum
- b. *Kit* reagen kalibrator, reagen kontrol *high* dan *low*, dan reagen ApoB dan ApoA-I *Auto N* “Daiichi”
- c. *Kit* reagen kalibrator, reagen kontrol *high* dan *low*, dan reagen TC quant ILAB
- d. *Kit* reagen kalibrator, reagen kontrol *high* dan *low*, dan reagen HDL quant ILAB
- e. *Kit* reagen kalibrator, reagen kontrol *high* dan *low*, dan reagen LDL quant ILAB
- f. *Kit* reagen kalibrator, reagen kontrol *high* dan *low*, dan reagen TG quant ILAB

2. Alat

- a. TMS 24i Platinum *chemistry analyzer*
- b. IL Taurus *chemistry analyzer*
- c. Tabung *vacutainer* tanpa antikoagulan
- d. Tips *disposable*.
- e. Jarum

f. *Needle holder*

g. *Aliquot*

h. *Centrifuge*

i. *Cup sample* dan *sample container*

j. Tensimeter

k. *Freezer* -80°C.

l. *Tourniquet*

m. Sarung tangan *disposable*, *handsrub*, *alcohol swab*, kasa/kapas steril dan plester.

E. Cara, Prosedur dan Alur Penelitian

1. Cara Penelitian

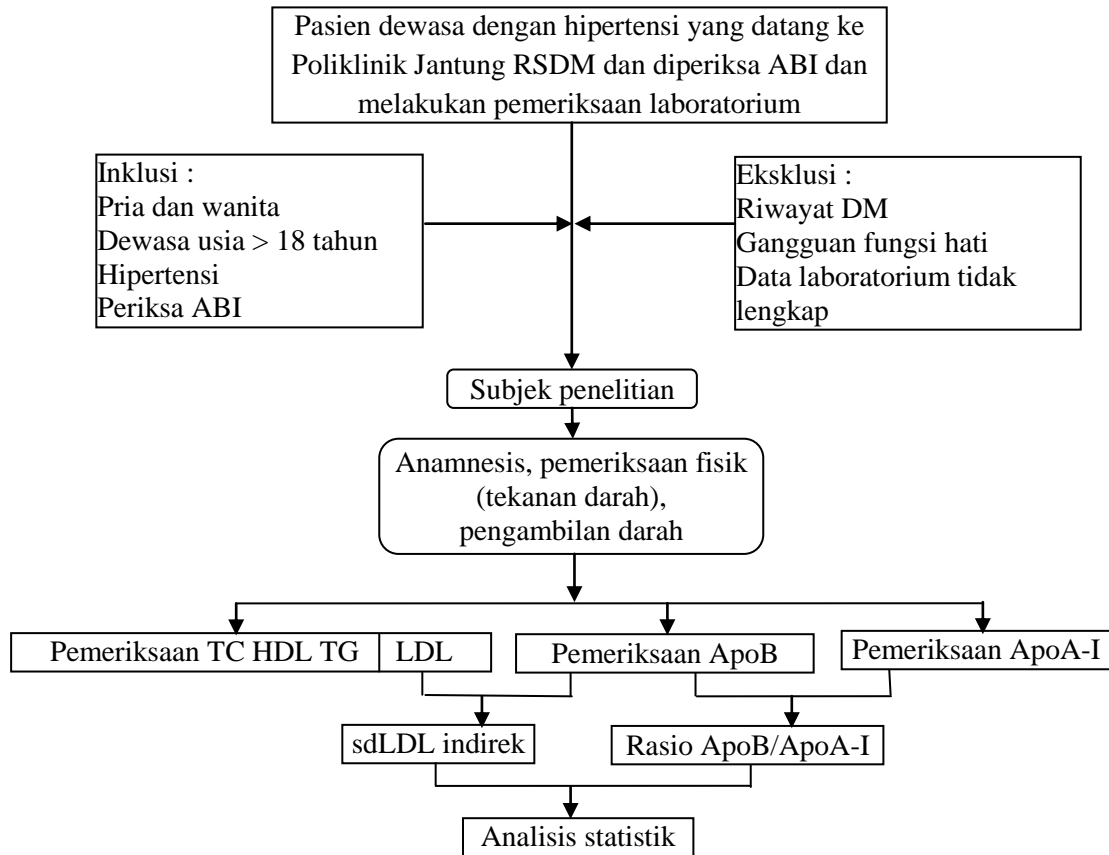
Subjek penelitian yang memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi dengan diagnosis hipertensi di Poliklinik Jantung RSDM dipilih secara konsekutif. Penegakan diagnosis berdasarkan pemeriksaan fisik oleh klinisi dan riwayat dari rekam medis.

Sampel darah vena diambil sebanyak 2 tabung tanpa antikoagulan @ 3 cc. Kedua tabung disentrifugasi dengan kecepatan 4000 *revolutions per minutes* (rpm) selama 10 menit untuk memisahkan serum dari komponen darah kemudian ditampung ditampung dalam *aliquot* dan disimpan dalam lemari pendingin bersuhu -80°C sampai terkumpul seluruh sampel hingga pemeriksaan dilakukan. Semua sampel digunakan untuk pemeriksaan profil lipid (TC, HDL, LDL, TG), ApoB, ApoA-I, dan sdLDL.

2. Prosedur Penelitian

Identitas dan data subjek penelitian dicatat dalam formulir penelitian, dilakukan pengisian *informed consent*, dan subjek dianamnesis. Subjek diambil sampel darah vena diambil sebanyak 2 tabung tanpa antikoagulan @ 3 cc. Semua sampel digunakan untuk pemeriksaan profil lipid (TC, HDL, LDL, TG), ApoB, ApoA-I, dan sdLDL. Pemeriksaan sdLDL dilakukann dengan cara merasiokan parameter LDL dan ApoB (indirek).

3. Skema alur penelitian



Gambar 20. Skema Alur Penelitian.

E. Identifikasi Variabel Penelitian

Penelitian ini memiliki variabel bebas dan terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I, umur, tekanan darah, dan dislipidemia, sedangkan variabel terikat adalah PAP. Variabel lain yang mungkin mempengaruhi antara lain : ras, *overweight/obesitas*.

F. Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. Penyakit arteri perifer

Penyakit arteri perifer adalah penyempitan atau penyumbatan arteri yang memasok darah ke anggota tubuh bagian bawah terutama disebabkan oleh aterosklerosis.

Alat ukur : IL Taurus *chemical analyzer*
 Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
 Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
 Nilai rujukan : ≤ 150 mg/dl (Teramoto *et al.*, 2012).

3. Rasio ApoB/ApoA-I

Rasio ApoB/ApoA-I mencerminkan keseimbangan lipoprotein aterogenik dan anti aterogenik dalam plasma.

a. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B adalah fraksi protein dari partikel VLDL, LDL, dan IDL. Terdapat satu molekul ApoB pada masing-masing partikel lipoprotein ini dan oleh karena itu nilai ApoB total menunjukkan jumlah total lipoprotein aterogenik (Walldius *and* Jungner, 2014).

Alat ukur : TMS 24i Platinum *chemical analyzer*
 Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
 Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
 Nilai rujukan : Pria : 63 – 160 mg/dl
 Wanita : 70 - 168 mg/dl (Burtiz *et al.*, 2012)

b. Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I adalah fraksi protein utama dari HDL yang berimplikasi pada banyak fungsi ateroprotektif (Vuilleumier *et al.*, 2013).

Alat ukur : TMS 24i Platinum *chemical analyzer*
 Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
 Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
 Nilai rujukan : Pria : 103 – 173 mg/dl
 Wanita : 115 – 211 mg/dl (Burtiz *et al.*, 2012).

c. Rasio ApoB/ApoA-I

Alat ukur : Merasiokan ApoB/Apo-I
 Satuan : Tidak ada
 Skala pengukuran : Menggunakan skala kategorikan
 Nilai rujukan : $\leq 0,9$ tidak berisiko

Nilai *cut-off* rasio ApoB/ApoA-I untuk menentukan risiko kardiovaskular yang tinggi adalah $>0,9$. Nilai rasio ApoB/ApoA-I $>0,9$ menunjukkan risiko PAP dan $\leq 0,9$ tidak berisiko PAP (Kaneva *et al.*, 2015).

4. Usia

Usia adalah umur pasien yang dihitung mulai dari saat lahir hingga dilakukan pemeriksaan untuk penelitian.

Alat ukur : Catatan rekam medik

Satuan : Tahun

Skala pengukuran : Menggunakan skala nominal

Nilai rujukan : Tidak ada

Penelitian ini akan membagi usia subjek penelitian menjadi 2 kelompok, yaitu : usia < 55 tahun, dan usia ≥ 55 tahun. Prevalensi PAP pada pasien berusia di atas 40 tahun adalah sekitar 4,3%. Pada pasien berusia di atas 70 tahun atau 50 - 69 tahun dengan faktor risiko prevalensi PAP sebesar 29% (Blech *et al.*, 2003).

5. Merokok

Merokok yang dimaksud adalah perokok aktif. Perokok aktif adalah dengan sengaja menghisap lintingan atau gulungan tembakau.

Alat ukur : Catatan rekam medic

Satuan : Tidak ada

Skala pengukuran : Menggunakan skala nominal

Nilai rujukan : Tidak ada

Penelitian ini akan membagi subjek penelitian menjadi 2 kelompok, yaitu merokok dan tidak merokok.

6. Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipoprotein. Parameter laboratorium yang digunakan untuk menentukan dislipidemia adalah :

- a. *High-density lipoprotein*, yaitu lipoprotein plasma yang terdiri dari 52% protein dan 4% dan berperan sebagai transport kolesterol dari jaringan perifer ke hepar yang diperiksa dengan menggunakan sampel serum.
- Alat ukur : IL Taurus *chemical analyzer*
- Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
- Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
- Nilai rujukan : > 40 mg/dl (Teramoto *et al.*, 2012).
- b. *Low-density lipoprotein cholesterol*, yaitu lipoprotein plasma yang terdiri dari 22% protein dan 48% lemak dan berperan sebagai transport lemak melalui jalan endogen yang diperiksa menggunakan sampel serum.
- Alat ukur : IL Taurus *chemical analyzer*
- Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
- Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
- Nilai rujukan : ≤ 150 mg/dl (Teramoto *et al.*, 2012).
- c. Trigliserida adalah hasil esterifikasi dari gliserol dan *fatty acid* dan merupakan komponen utama cadangan lemak pada tubuh yang dapat digunakan untuk proses glukoneogenesis.
- Alat ukur : IL Taurus *chemical analyzer*
- Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
- Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
- Nilai rujukan : ≤ 150 mg/dl (Teramoto *et al.*, 2012).
- d. *Total cholesterol*, kolesterol adalah komponen penting dari membran sel. Kolesterol juga merupakan molekul prekursor untuk sintesis hormon steroid, vitamin D dan garam empedu. Kolesterol berasal dari makanan atau disintesis di dalam tubuh (Menys *and* Durrington, 2007).
- Alat ukur : IL Taurus *chemical analyzer*
- Satuan : Diukur dalam satuan miligram per desiliter (mg/dl)
- Skala pengukuran : Menggunakan skala numerik
- Nilai rujukan : ≤ 200 mg/dl (Teramoto *et al.*, 2012).
- e. Dislipidemia

Disebutkan dislipidemia apabila didapatkan salah satu hasil dari empat parameter pemeriksaan di atas tidak sesuai dengan nilai normal masing-masing pemeriksaan (Teramoto *et al.*, 2012).

Skala pengukuran nominal, yaitu normal dan dislipidemia

Satuan : tidak ada

H. Prosedur Kerja Laboratorium

1. *Phlebotomy* (Kern, 2010)

a. Persiapan

Yang harus disiapkan adalah tabung *vacutainer* tanpa koagulan, jarum, *needle holder*, sarung tangan, *handsrub*, *alcohol swab*, *tourniquet*, kasa/kapas steril dan plester.

b. Langkah-langkah

- Pastikan identitas pasien benar dengan minimal 2 identitas : nama, nomor rekam medis atau tanggal lahir.
- Tempelkan label pada tabung.
- Cuci tangan dan gunakan sarung tangan
- Cari vena superfisial, cukup besar, lurus dan tidak ada tanda peradangan pada lengan pasien. Luruskan lengan dan ekstensikan dengan bantuan tangan operator atau diganjal dengan telapak tangan menghadap ke atas. Kepalkan tangan pasien.
- Desinfeksi daerah penusukan dengan *alcohol swab* secara melingkar dari arah dalam ke arah luar. Keringkan selama 30 detik.
- Pada 3 jari proksimal daerah penusukan dilakukan pembendungan menggunakan *tourniquet* dengan waktu pembendungan yang tidak lebih lama dari 1 menit.
- Tutup jarum dibuka dengan cara memegang bagian tutup yang berwarna dengan 1 tangan, putar dan lepaskan bagian yang berwarna

putih dengan tangan lainnya, pasang dengan cara memutar jarum pada *holder* dan putar jarum sampai rapat ke dalam *holder*.

- Lakukan penusukan vena dengan sudut 15° - 30° , bila jarum tepat masuk ke dalam vena maka akan terlihat darah masuk ke dalam jarum indikator, kemudian fiksasi jarum tersebut.
- Masukkan tabung *vacutainer* ke dalam *holder*, dorong tabung ke jarum sampai ke ujung *holder*. Darah secara otomatis akan mengalir masuk ke dalam tabung.
- Lepaskan *tourniquet* dan kepalan tangan. Tabung akan terisi darah sesuai dengan kapasitas vakum tabung. Bila masih diperlukan sampel darah, ganti tabung baru sesuai dengan *order of draw*.
- Tekan secara perlahan tepi *holder* untuk melepas tabung dari *holder*.
- Tempelkan kasa steril di atas jarum. Tarik jarum secara perlahan dari tempat penusukan dengan menekan kasa. Dengan menggunakan ibu jari atau telunjuk pasien, tekan kasa selama 15 menit.
- Homogenisasi sampel darah beberapa menit.
- Tutup luka tusukan dengan plester.

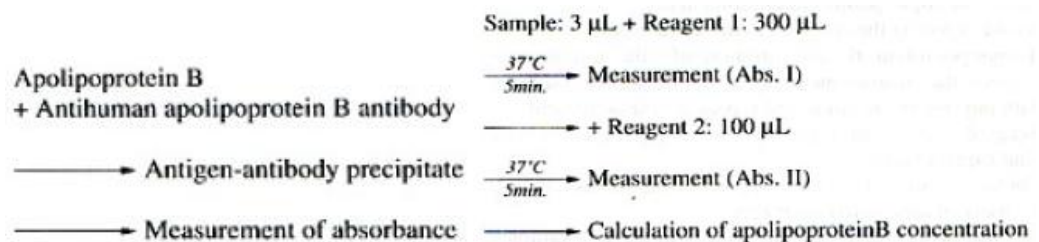
2. Pemeriksaan ApoB (Anonim, 2007a)

Penelitian ini menggunakan reagen ApoB *Auto N* “Daiichi” *kit* yang menggunakan metode *turbidimetric immunoassay* (TIA), dapat dengan cepat dan akurat memeriksa konsentrasi ApoB serum atau plasma dengan *automated analyzer*. Reaksi antigen-antibodi yang terjadi antara ApoB serum (plasma) dan anti ApoB antibodi akan menghasilkan kekeruhan. Konsentrasi ApoB dapat diperoleh dari pengukuran kekeruhan tersebut. Pengukuran absorbansi dilakukan 2 kali pada panjang gelombang 700 nm dan 340 nm. Spesimen pemeriksaan ApoB dapat berasal dari serum maupun plasma. Apolipoprotein B *Auto N* “Daiichi” *kit* mempunyai rentang deteksi 0 – 200 mg/dl. Interferens pada sampel tidak berdampak pada hasil pemeriksaan pada

bilirubin sampai 40 mg/dl, hemoglobin (Hb) sampai 500 mg/dl, dan intralipon sampai 20%.

Komposisi *kit* :

- a. Tris *buffer*
- b. *Macrogol* 4000
- c. Anti ApoB poliklonal antibodi



Gambar 21. Prosedur analitik pemeriksaan ApoB (Anonim, 2007a)

Prosedur pemeriksaan konsentrasi ApoB adalah sebagai berikut :

- Keluarkan semua reagen dari tempat penyimpanan ke suhu ruang (18-25⁰C) sebelum digunakan.
- Masukkan sampel kedalam *cap* sampel, lalu masukkan ke *tray*, masukkan identitas, dan klik pemeriksaan ApoB.
- Setelah semua sampel dimasukkan ke dalam alat lalu klik *run*. Dan tunggu hasil pemeriksaan dari alat.

Persiapan sampel sebagai berikut :

- Sampel serum dapat disimpan pada suhu 2-10⁰C dan dapat bertahan selama 2 minggu. Pada suhu -80⁰C sampel dapat bertahan selama 3 tahun.
- Hindari *freeze-thaw* berulang. Siapkan sampel pada suhu ruang (18-25⁰C) sebelum dilakukan pemeriksaan.

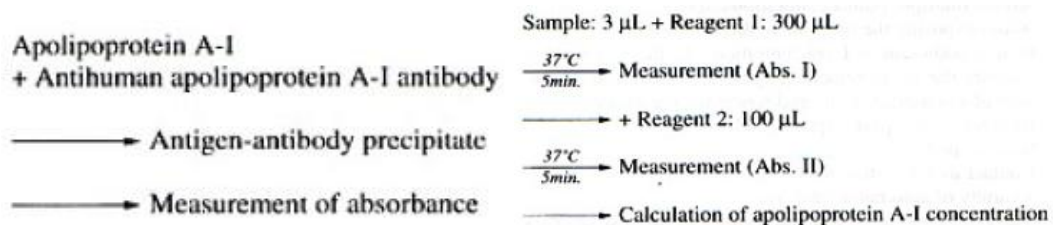
3. Pemeriksaan ApoA-I (Anonim, 2007b)

Penelitian ini menggunakan reagen ApoA-I *Auto N* “Daiichi” *kit* yang menggunakan metode TIA, dapat dengan cepat dan akurat memeriksa

konsentrasi ApoA-I serum atau plasma dengan *automated analyzer*. Reaksi antigen-antibodi yang terjadi antara ApoA-I serum (plasma) dan anti ApoA-I antibodi akan menghasilkan kekeruhan. Konsentrasi ApoA-I dapat diperoleh dari pengukuran kekeruhan tersebut. Pengukuran absorbansi dilakukan 2 kali pada panjang gelombang 800 nm dan 600 nm. Spesimen pemeriksaan ApoA-I dapat berasal dari serum maupun plasma. Apolipoprotein A-I *Auto N "Daiichi" kit* mempunyai rentang deteksi 0 – 200 mg/dl. Interferens pada sampel tidak berdampak pada hasil pemeriksaan pada bilirubin sampai 40 mg/dl, Hb sampai 500 mg/dl, dan intralipos sampai 20%.

Komposisi *kit* :

- a. Tris *buffer*
- b. *Macrogol* 4000
- c. Anti ApoA-I poliklonal antibodi



Gambar 22. Prosedur analitik pemeriksaan ApoA-I (Anonim, 2007b)

Prosedur pemeriksaan konsentrasi ApoA-I adalah sebagai berikut :

- Keluarkan semua reagen dari tempat penyimpanan ke suhu ruang (18-25⁰C) sebelum digunakan.
- Masukkan sampel ke dalam *cap* sampel, lalu masukkan ke *tray*, masukkan identitas, dan klik pemeriksaan ApoA-I.
- Setelah semua sampel dimasukkan ke dalam alat lalu klik *run*. Dan tunggu hasil pemeriksaan dari alat.
-

Persiapan sampel sebagai berikut :

- Sampel serum dapat disimpan pada suhu $2 - 10^{\circ}\text{C}$ dan dapat bertahan selama 2 minggu. Pada suhu -80°C sampel dapat bertahan selama 3 tahun.
- Hindari *freeze-thaw* berulang. Siapkan sampel pada suhu ruang ($18-25^{\circ}\text{C}$) sebelum dilakukan pemeriksaan.

I. Kontrol Kualitas Internal.

Agar hasil pemeriksaan yang dilakukan valid dan dapat dipertanggungjawabkan, maka terlebih dahulu perlu dilakukan uji presisi (ketelitian) dan akurasi (ketepatan).

1. Uji Presisi/Ketelitian

Uji presisi dilakukan untuk melihat konsistensi hasil pengukuran yaitu kedekatan hasil beberapa kali pengukuran dengan bahan yang sama. Pemilihan contoh bahan serum dilakukan secara acak sesuai volume yang tersedia. Ketelitian terutama dipengaruhi oleh kesalahan acak yang tidak dapat dihindari. Presisi dinyatakan dalam nilai koefisien variasi (KV) yang dihitung menggunakan rumus $KV (\%) = (SB/\bar{x}) \times 100$. Simpangan baku (SB) dan \bar{x} adalah rerata hasil pemeriksaan berulang. Semakin kecil nilai KV semakin teliti suatu metode pemeriksaaan (Depkes, 2008)

Uji presisi meliputi uji presisi sehari (*within day*) dan uji presisi hari ke hari (*day to day*). Uji presisi sehari dilakukan dengan melakukan pemeriksaan 1 bahan sebanyak 10 kali secara berurutan pada hari yang sama. Variabel yang akan dilakukan uji presisi *within day* adalah kadar ApoB dan ApoA-I serum. Variabel yang akan dilakukan uji presisi *day to day* adalah parameter kadar TC, LDL, HDL, dan TG.

2. Uji Akurasi/Ketepatan

Akurasi analitik adalah kedekatan hasil pemeriksaan dengan nilai sebenarnya yang telah ditentukan oleh metode standar. Penilaian akurasi

didapatkan dari hasil pengukuran bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai bias (d%). Nilai d% dapat positif atau negatif. Nilai d% positif menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari nilai yang seharusnya dan nilai negatif menunjukkan nilai yang lebih rendah dari seharusnya. Rumus $d\% = [(\bar{x} - NA)/NA]$, NA= nilai aktual atau sebenarnya dari bahan kontrol (Depkes, 2008).

J. Analisis Statistik

Analisis data terdiri dari :

1. Analisis deskriptif dilakukan untuk melihat gambaran menurut variabel subjek. Variabel dengan skala nominal seperti jenis kelamin, dislipidemia, merokok dideskripsikan sebagai frekuensi dan persentase, sedangkan data kontinyu seperti umur, SBP, DBP, konsentrasi profil lipid (TC, HDL, LDL, TG), sdLDL, dan rasio ApoB/ApoA, diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan dinyatakan sebagai rerata \pm SB bila data terdistribusi normal dan sebagai median (persentil 25 – persentil 75) bila data tidak terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji beda pada tiap variabel tersebut antara kelompok hipertensi tanpa PAP dan kelompok hipertensi dengan PAP menggunakan *Independent t-test* untuk data yang terdistribusi normal, dan *Mann whitney u-test* untuk data yang tidak terdistribusi normal. Data diolah menggunakan program komputer dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ dengan 95% CI.
2. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel lain yang mungkin mempengaruhi PAP dengan menggunakan tabel uji 2x2 untuk mencari *prevalence ratio* (PR) dan 95% CI.
3. Analisis multivariat

Analisis multivariat dilakukan untuk mencari PR dan 95% CI dengan menganalisis beberapa model penelitian untuk melihat pengaruh variabel-variabel lain terhadap kejadian PAP. Analisis multivariat dilakukan pada semua variabel penelitian.

Batas kemaknaan: Nilai $p \geq 0,05$: tidak bermakna.
Nilai $p < 0,05$: bermakna.
CI : 95%.

K. Pertimbangan Etik.

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etika penelitian biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret/RSDM dan persetujuan pasien. Pernyataan bersedia sebagai subjek penelitian diperoleh setelah sebelumnya mendapat penjelasan singkat mengenai tujuan dan manfaat penelitian, serta teknik pengambilan sampel darah kepada pasien. Pasien menandatangani surat pernyataan bersedia menjadi subjek penelitian yang telah disediakan.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Validitas Uji Analitik

Uji penampilan analitik dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan pemeriksaan sampel penelitian. Uji analitik meliputi uji presisi/ketelitian dan uji akurasi/ketepatan.

a. Uji Presisi/Ketelitian

Uji presisi melihat konsistensi hasil pemeriksaan yaitu kedekatan hasil beberapa pengukuran pada bahan uji yang sama. Uji presisi meliputi uji presisi sehari (*within day*) dan uji presisi hari ke hari (*day to day*). Penelitian ini melakukan uji presisi sehari pada pemeriksaan ApoB dan ApoA-I, sedangkan uji presisi hari ke hari pada pemeriksaan TC, LDL, HDL, dan TG. Uji presisi hari ke hari pada pemeriksaan TC, LDL, HDL, dan TG dilakukan dengan pemeriksaan setiap hari pada satu contoh bahan kontrol.

Tabel 6. Uji presisi hari ke hari (*between day*)

Parameter pemeriksaan	Rerata kadar	SB	KV (%)	KV (%) maksimum
TC (mg/dl)	102,15	4,63	4,53	5
LDL (mg/dl)	62,43	1,66	2,66	4
HDL (mg/dl)	32,02	1,30	4,06	4
TG (mg/dl)	121,05	5,92	4,89	7

Keterangan : KV: koefisien variasi; SB: simpang baku; mg: milligram; dl: desiliter; TC: *total cholesterol*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; TG: trigliserida

(Rifai and Warnick, 2006; DEPKES, 2008)

Presisi diukur dengan rerata, SB dan KV. Rumus $SB = \sqrt{\sum d^2/n-1}$, sedangkan rumus $KV = [(SB/rerata) \times 100\%]$. Nilai d merupakan selisih antara hasil pemeriksaan bahan kontrol dengan rerata dan nilai n adalah

jumlah sampel. Hasil uji presisi hari ke hari TC, LDL, HDL, dan TG didapatkan hasil KV berturut turut sebesar 4,53%; 2,66%; 4,06%; dan 4,89% (Tabel 6). Hasil uji presisi sehari ApoB dan ApoA-I didapatkan hasil KV 0,70% dan 1,67% (Tabel 7). Hasil-hasil tersebut berada di bawah KV maksimum parameter pemeriksaan yang telah ditentukan dari literature. Hasil KV yang lebih kecil ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan semakin teliti untuk pemeriksaan parameter (DEPKES, 2008)

Tabel 7. Uji presisi sehari (*within day*)

Parameter pemeriksaan	Rerata kadar	SB	KV (%)	KV (%) maksimum
ApoB (mg/dl)	98,43	0,69	0,70	5
ApoA-I (mg/dl)	141,40	2,37	1,68	5

Keterangan : KV: koefisien variasi; SB: simpang baku; mg: milligram; dl: desiliter; ApoB: Apolipoprotein B; ApoA-I: Apolipoprotein A-I
(Anonim, 2007a; Anonim, 2007b)

b. Uji Akurasi/Ketepatan

Akurasi adalah seberapa dekat nilai pemeriksaan dengan nilai yang sebenarnya (nilai kontrol/rujukan/rentang) yang ditentukan. Akurasi dinilai dari hasil pemeriksaan bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai bias (d%). Nilai bias dapat menunjukkan positif atau negatif. Nilai positif merupakan nilai yang lebih tinggi dari seharusnya, sedangkan nilai negatif merupakan nilai yang lebih rendah dari seharusnya. Rumus d% adalah $[(\bar{x} - NA) / NA]$ (nilai aktual)/NA]. Nilai aktual yaitu nilai sebenarnya dari bahan/kontrol (DEPKES, 2008).

Hasil uji akurasi untuk parameter TC, LDL, HDL, TG, ApoB, dan ApoA-I ditunjukkan pada Tabel 8. Hasil uji akurasi semua parameter pemeriksaan masuk dalam rentang kontrol, dengan rentang nilai bias antara -0,05% sampai dengan 0,06%.

Tabel 8. Uji akurasi

Parameter pemeriksaan	Kadar parameter pemeriksaan /rujukan [rerata (rerata 2SB)	Hasil pengukuran	Simpulan	d%
TC (mg/dl)	102,15 (92-124)	101	Masuk dalam rentang	-0,05
LDL (mg/dl)	62,43 (51-79)	59,1	Masuk dalam rentang	-0,03
HDL (mg/dl)	32,02 (27-39)	32,9	Masuk dalam rentang	-0,02
TG (mg/dl)	121,05 (96-132)	119	Masuk dalam rentang	0,06
ApoB (mg/dl)	98,42 (88-118)	99,07	Masuk dalam rentang	-0,04
ApoA-I (mg/dl)	141,39 (133-167)	138,78	Masuk dalam rentang	-0,05

Keterangan : d: nilai bias; SB: simpang baku; mg: milligram; dl: desiliter; TC: *total cholesterol*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; TG: trigliserida; ApoB: Apolipoprotein B; ApoA-I: Apolipoprotein A-I

2. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 51 orang penderita hipertensi usia 31-76 tahun yang berobat di poliklinik Jantung RSDM pada bulan Mei 2018-Juni 2018. Semua pasien dilakukan pemeriksaan laboratorium. Pasien diukur tekanan darah, ABI dan BMI, kemudian diambil sampel darah untuk pemeriksaan ApoB, ApoA-I, TC, LDL, HDL, TG. Uji normalitas data pada SBP, DBP, TC, HDL, dan BMI dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* menunjukkan hasil terdistribusi normal, sedangkan usia, LDL dan TG menunjukkan hasil terdistribusi tidak normal.

Subjek penelitian ini terdiri dari 24 (47,1%) pasien pria dan 27 (52,9%) pasien wanita. Rerata umur pasien adalah 63 (31-76) tahun dengan usia ≥ 55 tahun terdapat 37 (72,5%) dan < 55 tahun 14 (27,4%). Rerata \pm SB atau nilai tengah (persentil 25 – persentil 75) SBP, DBP, BMI, kadar TC, HDL, LDL, dan TG subjek penelitian ini berturut turut adalah $151,88 \pm 2,63$; $82,94 \pm 2,01$; $25,68 \pm 0,69$; $178,63 \pm 5,46$; $45,31 \pm 1,45$; $2,02 \pm 0,01$; dan $2,12 \pm 0,02$. Pada

parameter BMI terdapat 4 (7,8%) *underweight* 21 (41,2%), *overweight* 19 (37,3%), dan obesitas 7 (13,7%).

Rerata SBP, DBP, kadar TC, HDL, serta nilai tengah (persentil 25 – persentil 75) kadar LDL, dan TG terukur lebih tinggi pada kelompok hipertensi tanpa PAP dibandingkan pada kelompok hipertensi dengan PAP. Uji beda antara kelompok hipertensi dengan PAP dan kelompok tanpa PAP menunjukkan hanya parameter jenis kelamin dan usia yang secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$ dan $p=0,013$), sedangkan parameter lain, yaitu SBP, DBP, TC, HDL, LDL, dan TG tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,72$; $p=0,31$; $p=0,20$; $p=0,17$; $p=0,06$; dan $p=0,86$) (Tabel 9).

Tabel 9. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Variabel	Total (n)	Hipertensi tanpa PAP (n)	Hipertensi dengan PAP (n)	p
Jenis kelamin				
Pria	24 (47,1%)	4 (7,8%)	20 (39,3%)	0,000*
Wanita	27 (52,9%)	19 (37,3%)	8 (15,6)	
Usia (tahun) ^b				
≥55 tahun	37 (72,5%)	12 (23,5%)	25 (49%)	0,013*
<55 tahun	14 (27,4%)	11 (21,6%)	3 (5,9%)	
SBP (mmHg) ^a	151,88 ± 2,63	152,91 ± 4,29	151,04 ± 3,30	0,72
DBP (mmHg) ^a	82,94 ± 2,01	85,17 ± 3,35	82,87 ± 2,57	0,31
TC (mg/dl) ^a	178,63 ± 5,46	186,26 ± 9,15	171,87 ± 6,97	0,20
HDL (mg/dl) ^a	45,31 ± 1,45	47,52 ± 1,79	45,09 ± 2,42	0,17
LDL (mg/dl) ^b	100 (53-204)	114 (53-2014)	97(62-165)	0,06
TG (mg/dl) ^b	132 (47-314)	135 (80-240)	132 (47-314)	0,86
BMI ^a				
<i>Underweight</i>	4 (7,8%)	3 (5,9%)	1 (1,9%)	-
Normal	21 (41,2%)	8 (15,7%)	13 (25,5%)	-
<i>Overweight</i>	19 (37,3%)	8 (15,7%)	11 (21,6%)	-
Obesitas	7 (13,7%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	-

Keterangan : a : distribusi data normal (rerata ± SB), uji beda dengan *independent t-test*, $p<0,05$ bermakna. b: distribusi data tidak normal [nilai tengah (persentil 25 – persentil 75)], uji beda dengan *Mann Whitney U*, $p<0,05$ bermakna. SBP : *systolic blood pressure*; DBP : *diastolic blood pressure*; TC : *total cholesterol*; HDL : *high density lipoprotein*; LDL : *low density lipoprotein*; TG : trigliserida; BMI : *body mass index*; mg : milligram; dl : desiliter; mmHg : millimeter air raksa

* $p<0,05$ bermakna

3. Hubungan antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain yang mungkin mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi

Hubungan antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain yang mungkin mempengaruhi kejadian PAP pada penelitian ini dianalisis dengan tabel uji 2x2 (Tabel 10).

Tabel 10. Tabel uji 2x2 antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain yang mungkin mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi

Variabel	Hipertensi dengan PAP		PR (95% CI)	p
	Ya	Tidak		
Usia (tahun)				
≥ 55 tahun	25	12	7,63 (1,79-32,57)	0,005*
< 55 tahun	3	11		
sdLDL				
<1,2	22	11	4 (1,18-13,52)	0,03*
≥1,2	6	12		
Rasio ApoB/ApoA-I				
≥0,9	27	15	14,40 (1,64-126,44)	0,007*
<0,9	1	8		
Dislipidemia				
Ya	17	12	1,41 (0,46-4,32)	0,58
Tidak	11	11		
Merokok				
Ya	13	3	5,77 (1,39-23,96)	0,015*
Tidak	15	20		

Prevalence ratio dihitung dengan rumus $a/(a+b) : c/(b+c)$

Keterangan : PAP : penyakit arteri perifer, PR : *prevalence ratio*, CI: *confidence interval*, Apo : apolipoprotein; sdLDL : *small dense low density*

* $p < 0,05$ bermakna

Dari perhitungan didapatkan PR dan 95% CI usia 7,63 (95%CI: 1,79-32,57), sdLDL 4 (95%CI: 1,18-13,52), rasio ApoB/ApoA-I 14,40 (95%CI: 1,64-16,44), dan merokok 5,77 (95%CI: 1,39-23,96), yang dapat diartikan proporsi subjek dengan PAP 7,63 kali lebih besar pada kelompok usia ≥55 tahun, 4 kali lebih besar pada kelompok sdLDL <1,2, 14,40 kali lebih besar pada kelompok rasio ApoB/ApoA-I ≥0,9, dan 5,77 kali lebih besar pada kelompok merokok. Maka dapat disimpulkan bahwa variabel usia ≥55 tahun, sdLDL <1,2, rasio

ApoB/ApoA-I $\geq 0,9$, dan merokok merupakan faktor risiko untuk terjadinya PAP pada pasien hipertensi. Hasil perhitungan PR dan 95% CI untuk dislipidemia adalah 1,41 (95%CI: 1,64-126,44) dengan $p=0,58$ tidak bermakna signifikan. Nilai PR untuk dislipidemia yang didapatkan pada 95% CI mencakup 1, maka berarti pada populasi yang diwakili oleh sampel tersebut terdapat nilai prevalensi = 1, sehingga belum dapat disimpulkan bahwa variabel dislipidemia merupakan faktor risiko terjadinya PAP pada pasien hipertensi.

4. Hasil Analisis Multivariat dengan Regresi Logistik

Analisis multivariat regresi logistik metode *backward* dilakukan untuk mengetahui lebih jauh kemungkinan hubungan antara sdLDL dan variabel-variabel lain (usia, merokok, dislipidemia) yang mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi. Hasil penyesuaian terhadap variabel usia, merokok, dan dislipidemia, sdLDL menunjukkan hubungan dengan kejadian PAP, dengan PR sebesar 10,55 (95%CI: 1,80-61,73); $p=0,009$), usia dengan PR sebesar 11,61 (95%CI: 1,83-73,54); $p=0,009$), dan merokok dengan PR sebesar 11,96 (95%CI: 1,70-83,80); $p=0,013$), sedangkan dislipidemia tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi (Tabel 11).

Tabel 11. Hasil analisis multivariat regresi logistik sdLDL dan variabel lain yang mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi

Variabel	PR	95%CI	p
sdLDL	10,55	1,80-61,73	0,009*
Usia	11,61	1,83-73,54	0,009*
Merokok	11,96	1,70-83,80	0,013*
Dislipidemia	4,83	0,89-25,98	0,067

* $p < 0,05$ bermakna

CI: *confidence interval*, PR: *prevalence ratio*, sdLDL: *small dense low density lipoprotein*

Analisis multivariat regresi logistik metode *backward* dilakukan untuk mengetahui lebih jauh kemungkinan hubungan antara rasio ApoB/ApoA-I dan variabel-variabel lain (usia, merokok, dislipidemia) yang mempengaruhi

kejadian PAP pada pasien hipertensi. Hasil penyesuaian terhadap variabel usia, merokok, dan dislipidemia, hanya merokok yang menunjukkan hubungan dengan kejadian PAP, dengan PR sebesar 7,77 (95%CI: 1,33-45,46; p=0,023), sedangkan variabel lain tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi (Tabel 12).

Tabel 12. Hasil analisis multivariat regresi logistik rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain yang mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi

Variabel	PR	95%CI	p
Rasio ApoB/ApoA-I	8,51	0,69-105,21	0,095
Usia	4,26	0,71-25,71	0,11
Merokok	7,77	1,33-45,46	0,023*
Dislipidemia	2,47	0,61-10,09	0,20

* p<0,05 bermakna

CI: *confidence interval*, PR: *prevalence ratio*, Apo: apolipoprotein

Analisis multivariat regresi logistik metode *backward* dilakukan untuk mengetahui lebih jauh kemungkinan hubungan antara sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I dengan variabel-variabel lain (usia, merokok, dislipidemia) yang mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi. Hasil penyesuaian terhadap variabel usia, merokok, dan dislipidemia, sdLDL menunjukkan hubungan dengan kejadian PAP, dengan PR sebesar 10,55 (95%CI: 1,80-61,73; p=0,009), usia dengan PR sebesar 11,61 (95%CI: 1,83-61,73; p=0,009), dan merokok dengan PR sebesar 11,96 (95%CI: 1,71-83,81; p=0,013), sedangkan variabel lain tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi (Tabel 13).

Tabel 13. Hasil analisis multivariat regresi logistik sdLDL dan rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain yang mempengaruhi kejadian PAP pada pasien hipertensi

Variabel	PR	95%CI	p
<u>Model 1</u>			
sdLDL	8.43	1.30-54.57	0,025*
Usia	7.30	0.89-59,73	0,064
Merokok	11,80	1,59-87,62	0,016*
Dislipidemia	4,87	0,89-26,51	0,067
Rasio ApoB/ApoA-I	2,98	0,19-45,79	0,43

Variabel	PR	95%CI	P
<u>Model 2</u>			
sdLDL	10,55	1,80-61,73	0,009*
Usia	11,61	1,83-73,54	0,009*
Merokok	11,96	1,71-83,81	0,013*
Dislipidemia	4,83	0,89-25,98	0,067

* p<0,05 bermakna

CI: *confidence interval*, PR: *prevalence ratio*, Apo: apolipoprotein, sdLDL: *small dense low density lipoprotein*

B. Pembahasan

Kejadian PAP pada penelitian ini terjadi pada 28 (54,90%) subjek penelitian. Hal ini serupa dengan penjelasan Bannet *et al.* (2009) yang menyatakan PAP dan hipertensi adalah penyakit yang berhubungan, sekitar 35-55% pasien PAP juga memiliki hipertensi. Penelitian meta-nalisis Fowkes *et al.* (2013) di 3 *high-income countries* (HIC) dan 5 *low-income or middle-income countries* (LMIC) menunjukkan prevalensi PAP sebesar 24,77% di LMIC, 54,8 juta di Asia Tenggara dan 45,9 juta di wilayah Pasifik Barat dengan peningkatan dari dekade sebelumnya sebesar 28,7% pada LMIC dan 13,1% pada HIC. Penelitian Mardesse *et al.* (2007) pada 176 subjek penelitian di kota Sao Paulo Brazil didapatkan prevalensi PAD sebesar 36,4%. Penelitian Zheng *et al.* (2008) di Cina pada 5186 subjek penelitian didapatkan prevalensi PAP sebesar 29%, serta pada penelitian Alzahrani *et al.* (2014) di Arab Saudi didapatkan prevalensi PAP sebesar 23,1% pada 598 subjek penelitian. Perbedaan prevalensi antar studi disebabkan perbedaan ras, usia, status sosial ekonomi, dan gaya hidup.

Data karakteristik subjek penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna jenis kelamin antara kelompok hipertensi dengan PAP dan tanpa PAP. Jumlah kelompok hipertensi dengan PAP pada pria lebih banyak bila dibandingkan dengan wanita, sesuai dengan penelitian Bannet *et al.* (2009) melaporkan bahwa prevalensi PAP pada pria lebih tinggi di antara migran Asia Selatan di Inggris, sedangkan penelitian Sigvant *et al.* (2007) menunjukan

prevalensi PAP yang lebih tinggi pada wanita, dan penelitian Selvin *and* Erlinger (2004) menyatakan bahwa prevalensi PAP pada wanita maupun pria adalah sama.

Data usia menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok hipertensi dengan PAP dan tanpa PAP. Jumlah kelompok hipertensi dengan PAP pada usia ≥ 55 tahun lebih banyak bila dibandingkan dengan < 50 tahun. Keadaan ini sesuai dengan jurnal Blech *et al.*, 2003 kejadian PAP meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi PAP pada pasien berusia di atas 40 tahun adalah sekitar 4,3%. Pada pasien berusia 50 - 69 tahun dengan faktor risiko prevalensi PAP sebesar 29%. Studi memperkirakan bahwa sekitar 25% pasien berusia di atas 55 tahun dalam praktik medis umumnya memiliki PAP (Blech *et al.*, 2003). Keadaan ini sesuai dengan penelitian Yang *et al.* (2007) di Beijing Cina pada 4716 pasien hipertensi dengan usia 40-70 tahun, dan penelitian Ramos *et al.* (2009) di Spanyol pada 6262 subjek penelitian, dan penelitian Mardisse *et al.* (2008) pada 1170 subjek penelitian dengan usia ≥ 18 tahun, variabel usia terdapat perbedaan bermakna antara kelompok hipertensi dengan PAP dan tanpa PAP ($p=0,02$, $p=0,001$, dan $p=0,04$).

Data karakteristik subjek penelitian SBP dan DBP menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok hipertensi dengan PAP dan tanpa PAP, hasil ini sesuai dengan penelitian Johansson *and* Schmidt (2009) pada 818 pria usia 58 tahun selama 8,9 tahun *follow up*. Konsentrasi TC, LDL, HDL, TG, dan hasil BMI menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok hipertensi dengan PAP dan tanpa PAP. Hasil ini mirip dengan penelitian Sarmiento *et al.* (2013) pada 909 subjek penelitian dan penelitian Yang *et al.* (2007) pada 4176 subjek penelitian pasien hipertensi.

Faktor risiko untuk PAP dapat bervariasi pada setiap ras. Faktor-faktor risiko PAP adalah DM, obesitas, merokok, usia lanjut, dislipidemia, dan hipertensi. Pada penelitian ini menggunakan faktor risiko sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I, usia, dislipidemia, dan merokok sebagai faktor risiko PAP (Yang *et al.* 2007; Hennion *and* Siano, 2013).

Pada penelitian ini hasil analisis bivariat untuk menilai hubungan antara sdLDL dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi menunjukkan PR sebesar 4 (95%CI: 1,18-13,52; p=0,03). Partikel sdLDL adalah penanda risiko arteriosklerosis daripada parameter lipid standar (Hoogeveen *et al.*, 2014). Peningkatan kadar sdLDL dilaporkan dalam banyak kondisi terkait aterosklerosis. Pasien dengan PAP memiliki konsentrasi sdLDL yang lebih tinggi. Hubungan sdLDL dengan PAP diteliti oleh Jacomella *et al.* (2014), konsentrasi sdLDL yang meningkat didapatkan pada pasien dengan hasil awal yang buruk setelah tindakan angioplasti, adanya sejumlah besar partikel sdLDL adalah prediktor negatif mengenai berhasilnya angioplasti perifer. Partikel sdLDL merupakan faktor risiko kardiovaskular yang ditetapkan oleh *National Cholesterol Education Program Adult Treatment* pada tahun 2014. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sdLDL adalah penanda terbaik untuk memprediksi arteriosklerosis karotis dengan menggunakan CA-IMT (Shoji *et al.* 2009). Partikel sdLDL adalah penanda prediktif untuk mortalitas kardiovaskular pada pasien PAP. Peningkatan sdLDL bersama dengan CA-IMT berhubungan dengan faktor risiko tradisional untuk CVD. Hubungan sdLDL dengan PJK telah ditunjukkan dengan jelas dalam sebuah penelitian prospektif besar yang dilakukan pada 11419 individu menggunakan uji homogen untuk penilaian sdLDL (Ivanova *et al.*, 2017). Penelitian Li *et al.* (2018) lebih lanjut menegaskan bahwa sdLDL adalah variabel lipid yang lebih baik daripada rasio kolesterol lainnya dalam menilai risiko perkembangan *carotid-femoral pulse wave velocity* (cf-PWV). Partikel sdLDL merupakan indikator terbaik untuk memprediksi kekakuan arteri di semua parameter lipid dan rasio kolesterol. Ada beberapa penjelasan untuk temuan ini, pertama, afinitas partikel sdLDL lebih rendah terhadap reseptor LDL, dan memiliki waktu paruh yang lebih lama dalam sirkulasi. Kedua, karena partikel sdLDL berukuran kecil dan lebih mudah masuk ke dinding arteri. Ketiga, sdLDL adalah salah satu kelas lipoprotein yang paling aterogenik dan lebih rentan terhadap proses oksidatif, sehingga

partikel sdLDL dianggap sebagai penanda terbaik untuk memprediksi aterosklerosis karotis dan risiko aterogenik.

Pada penelitian ini rasio ApoB/ApoA-I berhubungan dengan peningkatan 14,4 kali prevalensi kejadian PAP pada pasien hipertensi (95%CI: 1,64-126,44; $p=0,007$). Hasil ini mirip dengan hasil penelitian Johansson *and* Schmidt (2009). Data dari penelitian ini menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko 3 kali lipat lebih terjadinya PAP selama 8,9 tahun *follow up* dengan *cut off* rasio ApoB/ApoA-I $>0,63$, saat menggunakan rasio ApoB/ApoA-I $>0,9$, risiko PAP 2 kali lebih besar. Satu studi kasus kontrol retrospektif menunjukkan peningkatan rasio ApoB/ApoA-I pada kasus PAP dibandingkan dengan kontrol. Rasio ApoB/ApoA-I dalam penelitian AMORIS sebagai variabel tunggal yang lebih kuat terkait dengan peningkatan risiko infark miokard, terutama ketika konsentrasi lipid berada dalam kisaran nilai normal. Data lain yang diperoleh dalam penelitian AMORIS menunjukkan bahwa rasio TC/HDL bukan merupakan penanda risiko kardiovaskular, dan rasio ApoB/ApoA-I adalah variabel terbaik yang terkait dengan lipid untuk mengukur risiko PJK dibandingkan dengan rasio TC/HDL, dan rasio LDL/HDL (Johansson *and* Schmidt, 2009). Pada penelitian Kannan *et al.* (2014) pada 125 subjek penelitian dengan PJK didapatkan rasio ApoB/ApoA-I merupakan *marker* yang lebih baik dibandingkan dengan HDL, LDL, dan rasio TC/HDL (OR: 13,610; 95%CI.: 7,241-25,580; $p<0,001$). Pada penelitian Schmidt *and* Fagerberg (2008) di Swedia pada 646 wanita 64 tahun didapatkan pada LDL terendah risiko terjadinya plak di arteri femoralis tiga kali lebih besar untuk subjek dengan ApoB/ApoA-I tertinggi dibandingkan dengan subjek terendah (OR: 3,0; 95%CI: 1,2-7,5). Pada penelitian Schmidt *and* Wikstrand (2008) pada 391 pria didapatkan rasio ApoB/ApoA-I secara signifikan berhubungan dengan tingkat perkembangan *intima media thickness* dan pada penelitian Schmidt *et al.* (2006) pada 391 subjek pria 58 tahun didapatkan subjek dengan rasio ApoB/ApoA-I $\geq 0,9$ memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk menderita CVD selama 6,6 tahun *follow up* (OR: 3,07; 95%CI: 1,22-7,71), risiko yang lebih besar pada risiko

terjadinya plak di arteri femoralis juga diamati pada subjek dengan rasio ApoB/ApoA-I ≥ 0.9 dibandingkan dengan subjek < 0.9 (OR: 3,06; 95%CI: 1,22-7,70).

Pada penelitian ini usia berhubungan dengan peningkatan 7,63 kali prevalensi risiko terjadi PAP pada pasien hipertensi (95%CI: 1,79-32,57; $p=0,005$). Pada penelitian meta-analisis Fawkes *et al.* (2013) pada 9347 subjek dengan PAP di HIC dan LMIC didapatkan peningkatan prevalensi PAP seiring dengan bertambahnya usia. Prevalensi di HIC pada usia 45-49 tahun adalah 5,28% (95%CI: 3,38-8,17%) pada wanita dan 5,41% (95%CI: 3,41-8,49%) pada pria, sedangkan pada usia 85-89 tahun prevalensi 18,38% (95%CI: 11,16-28,76%) pada wanita dan 18,83 % (95% CI: 12,03-28,25%) pada pria. Prevalensi pada pria lebih rendah di LMIC daripada di HIC dengan prevalensi 2,89% (95%CI: 2,04-4,07%) pada 45-49 tahun dan 14,94% (95%CI: 9,58-22,56%) pada 85-89 tahun. Penelitian Fowler *et al.* (2002) pada 4470 pria didapatkan dengan bertambahnya usia meningkatkan risiko terjadinya PAP hampir 3 kali lipat (OR: 2,6; 95%CI: 2,1-3,2), dan pada penelitian ini terjadi peningkatan prevalensi terjadinya PAP seiring dengan bertambahnya usia, prevalensi PAP pada usia 65-69 tahun 10,6% (95%CI: 9,1-12,0), usia 70-74 tahun 17,9% (95%CI: 16,0-19,8), dan usia 75-79 tahun 23,3% (95%CI: 20,6-25,9). *National Health and Nutrition Examination Survey* ketiga didapatkan risiko terjadinya prevalensi PAP secara signifikan 2 kali lipat lebih tinggi pada usia lebih dari 65 tahun (OR: 2,0) (Arain *and* Cooper, 2008).

Pada penelitian ini merokok berhubungan dengan peningkatan 5,77 kali prevalensi risiko terjadi PAP pada pasien hipertensi (95%CI: 1,39-23,96; $p=0,015$). Merokok adalah faktor risiko yang paling sering pada PAP. Nikotin menyebabkan vasokonstriksi, dan karbon monoksida dari nikotin menurunkan kapasitas pembawa oksigen dari sel darah merah. Penghentian merokok menurunkan perkembangan IC dan CLI (Muir, 2009). Merokok adalah faktor risiko terkuat untuk PAD dan menunjukkan hubungan dosis-respons. Secara keseluruhan, mantan perokok memiliki risiko yang signifikan 2 kali lipat

terjadinya PAD dibandingkan dengan non-perokok seumur hidup, dengan penurunan risiko secara progresif dari 5,4 (95% CI: 2,4-11,9) pada mereka yang berhenti merokok dalam setahun sebelum skrining ke 1,3 (95% CI: 1,0-1,7) pada mereka yang terakhir merokok setidaknya 20 tahun sebelumnya (Fowler *et al.*, 2002). Pada penelitian meta-analisis Fowkes *et al.* (2013) merokok merupakan faktor risiko penting PAP baik pada HIC dan LMIC, dengan (OR: 2,72; 95% CI: 2,39–3,09) pada HIC dan (OR: 1,42; 95% CI: 1,25–1,62) pada LMIC. Penelitian Weragoda *et al.* (2016) sebuah kasus kontrol di Srilangka pada pasien PAP didapatkan merokok merupakan faktor risiko terjadinya PAP hampir 3 kali lipat (OR 2,9; 95% CI: 1,2-6,9). Pada penelitian Fawler *et al.* (2002) pada 4470 pria dengan 744 subjek PAP didapatkan prevalensi risiko terjadinya PAP hampir 4 kali lipat (OR: 3,9; 95% CI: 2,9-5,1) pada perokok dan (OR: 2,0; 95% CI: 1,6-2,4) untuk mantan perokok.

Penelitian ini menunjukkan bahwa dislipidemia (PR: 1,41; 95%CI: 0,46-4,32; p=0,58) tidak berhubungan dengan terjadinya PAP pada pasien hipertensi. Hasil ini berbeda dengan penelitian meta-analisis Fowkes *et al.* (2013) dan Weragoda *et al.* (2016) didapatkan peningkatan prevalensi risiko PAP hiperkolesterol (OR: 1,19; 95%CI: 1,07–1,33) pada HIC, (OR: 1,14; 95%CI: 1,03–1,25) pada LMIC dan riwayat dislipidemia lebih dari 10 tahun (OR: 4,9; 95%CI: 2,1–16,2).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada analisis multivariat dengan regresi logistik, sdLDL, usia, dan merokok berhubungan signifikan dengan terjadi PAP pada pasien hipertensi setelah disesuaikan dengan variabel yang mempengaruhi terjadinya PAP seperti usia, merokok, dan dislipidemia. Hasil ini mirip dengan penelitian Rizzo *et al.* (2008) pada 31 subjek penelitian dengan PAP yang dibandingkan dengan kontrol, analisis multivariat logistik dilakukan untuk menguji apakah kehadiran PAD secara independen terkait dengan parameter klinis dan laboratorium yang diteliti, termasuk usia, obesitas, merokok, diabetes, hipertensi, riwayat keluarga CVD, konsentrasi TG tinggi, konsentrasi HDL rendah,

konsentrasi LDL tinggi dan peningkatan sdLDL. Ditemukan hubungan yang signifikan dengan merokok (OR: 7,2; 95%CI: 1,6–32,3; p=0,0099), hipertensi (OR: 6,5; 95%CI: 1,1–37,7; p=0,0362), DM (OR: 5,5; 95%CI: 1,1–29,3; p=0,0450) dan peningkatan konsentrasi sdLDL (OR: 6,7; 95%CI: 1,1–45,1; p=0,0497). Pada penelitian Yang *et al.* (2007) pada 4716 subjek penelitian dengan hipertensi setelah disesuaikan dengan jenis kelamin, usia, dan faktor risiko kardiovaskular lainnya dengan menggunakan analisis regresi logistik, PAP masih berhubungan dengan merokok (OR: 1,65; 95%CI: 1,18-2,29), riwayat stroke (OR: 1,50; 95%CI: 1,12-2,00), serum asam urat (OR: 1,21; 95%CI: 1,10-1,59), dan TC (OR: 1,12; 95%CI: 1,10-1,59). Pada penelitian Fowler *et al.* (2002) pada 744 subjek penelitian dengan PAP didapatkan analisis multivariat menunjukkan bahwa risiko relatif tertinggi terkait dengan PAD yaitu merokok 25 atau lebih rokok setiap hari (OR: 7,3; 95%CI: 4,2-12,8). Pada penelitian Ramos *et al.* (2009) pada 70000 subjek penelitian, dilakukan analisis multivariat didapatkan usia [(OR: 1,09; 95%CI: 1,07-1,11) pada pria, (OR: 1,02; 95%CI: 1,01-1,04) pada wanita], perokok aktif [(OR: 2,14; (95%CI: 1,43-3,21) pada pria, (OR: 1,89; (95%CI: 1,10-3,24) pada wanita], CVD [(OR: 2,13; (95%CI: 1,38-3,28) pada pria, (OR: 3,26; (95%CI: 1,88-5,68) pada wanita], dan hipertensi yang tidak terkontrol [(OR: 1,52; (95%CI: 1,06-2,19) pada pria, (OR: 1,74; 95%CI: 1,16-2,16) pada wanita] secara independen terkait dengan ABI <0,9 pada kedua jenis kelamin. Pada penelitian Shen *et al.* (2015) menunjukkan bahwa sdLDL adalah variabel lipid yang lebih baik daripada parameter standar lainnya dalam menilai risiko CVD menggunakan CA-IMT, bahkan setelah penyesuaian untuk faktor risiko CVD tradisional seperti usia yang lebih tinggi, jenis kelamin laki-laki, merokok, dan riwayat keluarga CVD.

Keterbatasan penelitian ini antara lain menggunakan desain penelitian *cross sectional* sehingga tidak dapat memastikan hubungan sebab akibat antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I, dan variabel yang lain dengan terjadinya PAP pada pasien hipertensi. Diperlukan penelitian dengan desain *case kontrol* untuk

mendapatkan *odds ratio* atau dengan desain *cohort* untuk mendapatkan *hazard ratio* untuk memperjelas hubungan antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I, dan variabel lainnya dengan terjadinya PAP pada pasien hipertensi. Riwayat DM hanya dieksklusi menggunakan data rekam medis tanpa pemeriksaan gula darah atau HbA1C. Data lama dan jumlah rokok yang dihisap tidak ada dan penggunaan terapi dislipidemia yang digunakan pasien pada penelitian ini tidak dikendalikan.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Penelitian ini menunjukkan terdapatnya hubungan antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I, usia, dan merokok dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi, PR yang didapatkan adalah sebesar 4 (95%CI: 1,18-13,52), dengan $p=0,03$; 14,40 (95%CI: 1,64-126,44), dengan $p=0,007$; 7,63 (95%CI: 1,79-32,57), dengan $p=0,005$; dan 5,77 (95%CI: 1,39-23,96), dengan $p=0,015$. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik, menunjukkan bahwa setelah penyesuaian dengan semua variabel yang dapat mempengaruhi terjadinya PAP, yaitu usia, merokok, dan dislipidemia, sdLDL, usia, dan merokok tetap menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian PAP (PR: 10,55; 95%CI: 1,80-61,73; $p=0,009$), (PR: 11,60; 95%CI: 1,83-73,54; $p=0,009$), dan (PR: 11,95; 95%CI: 1,70-83,80; $p=0,013$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini, sLDL, usia, dan merokok merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian PAP pada pasien hipertensi.

B. Saran

Pada pasien hipertensi perlu dilakukan pengendalian faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya PAP sehingga kejadian PAP khususnya pada pasien hipertensi dapat dicegah. Berdasarkan penelitian ini, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi hubungan antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I dan variabel lain dengan kejadian PAP pada pasien hipertensi menggunakan desain penelitian *case kontrol* atau *cohort* dan lebih memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2007a. ApoA-I auto N daiichi apolipoprotein A-I assay. Schisui. Japan
- Anonim. 2007b. ApoB auto N daiichi apolipoprotein B assay. Schisui. Japan
- Abdulhannan A., Russell D. A., Vanniasinkam S. H. 2012. Peripheral arterial disease : a literatur review. *British Med Bulletin*. 104:21-39.
- Adolph T. E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. 2017. Adipokines and non-alkoholic aatty liver disease : multiple interactions. *Int J Mol Sci*. 18:1-15.
- Alzahrani H. A., Wang D., Bakhotmah B. A., Hu F. B. 2014. Risk factors for peripheral artery disease among patients with diabetes in Saudi Arabia. *Vasc Med*. 19: 103-111.
- Anjali C., Prakash S. O., Kumar G. D. 2016. Management of esensial hypertension : a review. *Int J Res Ayuveda Pharm*. 8:1-17.
- Arai H., Kokubo Y., Watanabe M., Sawamuar T., Ito Y., Minagawa A., Okamura T., *et al*. 2013. Small dense low-density lipoprotein cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort : the suita study. *J Atheroscler Thromb*. 20:195-203.
- Arain F. A. 2008. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 83: 944-950.
- Asteriou A. D., Papastamatiou M., Vatalas I. A., Bastounis E. 2002. Serum apolipoprotein A-I level in atherosclerotic and diabetic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 24:161-165
- Barter P. J., Ballantyre C. M., Carmena R. 2006. ApoB versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and In guilding therapy. *J Intern Med*. 259:247-58.
- Bennet P. C., Silverman S., Gill P. 2009. Hypertension and peripheral arterial disease. *Journal Of Hypertension*. 23: 213-215.
- Bell K., Twigaks J., Olin B. R. 2015. Hypertension : The silent Killer : Update JNC-8 guideline recomendation. *Continuing Education J*. 8: 1-14.
- Blech J. J., Topol E. J., Agreli G. 2003. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management : a call to action. *Arch Intern Med*. 163:884-92.
- Bleakley C., Hamilton P. K., Pumb R., Habirson M., McVeigh G. H. 2015. Endothelial function in hypertension victim or culprit. *J Clin Hypertens*. 17:651-654
- Brunzell J. D., Zambon A., Deeb S. S. 2012. The Effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influence by he underlying lipoprotein phenotype. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 13:365-372.
- Burtiz C. A., Ashwood E. R., Bruns D. E. 2012. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic*. 12th edition. St. Louis:Elsevier. pp: 731-805
- Chien K. L., Hsu H. C., Su T. C., Chen M. F., Lee Y.T., Hu F. B. 2007. Apolipoprotein B and non high dnsity lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in China. *J Lipid Research*. 48:2499-2505.
- Christia P. S. 2015. Physiotherapy for intermittent claudication : a riview article. *Int J Cur Res Rev*. 7:15-24.
- Coiller P., Watson C. J., Voon V. 2011. Can emerging biomarker of myocardial remodelling identity asytomatic hypertensive patient at risk for diastolic dysfuction and diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 13:1087-95.

- Delacroix S., Chokka R. G., Worthley S. G. 2014. Hypertension : Pathophysiology and treatment. *J Neural Neurophysio.* 5:1-8
- DEPKES. 2008. Pedoman Praktik Laboratorium yang Benar (Good Laboratory Practice). Jakarta. Departemen Kesehatan RI. Pp: 95-104.
- Desplantie O., Ramnathan K., Daskalopoulou S. S., Louisepilote M. E., Khan N. M. 2016. Can apoprotein apob nad ApoA-I ratio predict future cardiovascular risk pot acute coronary syndrome? a retrospective cohort study. *J Clin Exp Cardiol.* 7: 5-17.
- Diaz R. G., Negrao C. E., Krieger M. H. 2011. Netric oxide in systema cardiovascular : activation cellular, reactivated vascular. *Arg Bras Cardiol.* 96:68-75.
- Felmenden D. C., Charles G. C., Blann A. D., Beevers G., Lip G. Y. Y. 2003. Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 41 : 528-533.
- Fiscbach F. T., Dunning M. B. 2009. *A manual od laboratory and diagnostic test.* 8th edition. Philadelphia:Wolters Kluwer. pp:455-457.
- Fowke F. G. R., Rudan D., Aboyans V., Denenberg J. O., McDermott M. M., Norman P. E., Samson V. K. A., *et al.* 2013. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in 2000 and 2010 : a systematic review and analysis. *Lancet.* 382: 1329-40.
- Fowler B., Jamrozik K., Norman P., Allen Y. 2002. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smoker. *Aust N Z J Public Health.* 26: 219-24.
- Gardner A. W., Alaupovic P., Parker D. E., Momtgomery P. S., Elponda O. L., Casanegra A. I. 2013. Influence of peripheral arterial disease and statin therapy on apolipoprotein profile. *Int J Vasc Med.* 33: 1-16.
- Gutierrez e., Flamer A. J., Lerman L. O., Elizaga J., Lerman A., Fernandez A. F. 2013. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 34:3175-81.
- Ghasemi R., Dastani M., Abdolahi A., Rahimi H. R. 2015. Peripheral arterial disease and coronary artery disease coincidence. *Rev Clin Med.* 2:5-8.
- Harris R. J. 1985. *A primero of multivariate statistics.* 2nd edition. New York: Acedemic Press. pp.267-278
- Harimaya S., Miida T. 2012. Small dense LDL : an emergencing risk factor for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 414:215-224
- Hayer C., Sandermann J., Petersen L. J. 2013. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J JVS.* 3:44-57.
- Hennion R. D., Siano K. A. 2013. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician.* 5:306-310.
- Hirano T., Ito Y., Yoshino G. 2004. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb.* 12:67-72
- Hoogeveen R. C., Gaubatz J. W., Sun W., Dodge R. C., Crosby J. R., Jiang J., Couer D., *et al.* 2014. Small dense low density lipoprotein cholesterol concentrations predict risk for caronary hear disease. *Arterioscler Thrombs Vasc Biol.* 34:1069-1077.
- Huang F., Yang Z., Xu B., Bi Y., Xu M., Xu Y., Lu J., *et al.* 2013. Boths serum

- apolipoprotein B and the apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness. *Plos One*. 8 : 1-7
- Imes C. C., Austin M. A. 2015. Low density lipoprotein cholesterol, apoprotein and risk of coronary heart disease : from familial hyperlipidemia to genomics. *Bio Resch Nurse*. 15:292-308.
- Ivanova E. A., Myasoedova V. A., Grechko A. V., Orekhov A. N. 2017. Small dense low density as biomarker for atherosclerotic disease. *Oxidative Med Cell Longevity*. 1: 1-10.
- Jacomella V., Gerber P. A., Mosimann K., Husman M., Thalhammer C., Wilkinson I., Berneis K., *et al.* 2014. Small dense low density lipoprotein particles are associated with poor outcome after angioplasty in peripheral arterial disease. *Plos One*. 9: 1-5.
- Johansson L., Schmidt C. 2009. Increase ApoB/ApoA-I ratio is predictive of peripheral arterial disease in healthy 58 years old men during 8.9 years of follow up. *Angiology*. 60: 539-545.
- Kannan G., Rajendra N., Murthy J. S. N., Rani N. V. 2014. The predictability of ApoB, ApoA, ApoB/ApoA-I as better marker for CAD in South Indian population. *I J S R*. 3: 240-249.
- Kaneva A. M., Potolisyana N. N., Bojko E. R., Odland J. O. 2015. The Apoprotein B / apoprotein A-1 as a potential marker of plasma atherogenicity. *Disease Marker*. 7: 1-7.
- Karbach S., Wenzel P., Waisman A., Munzel T., Daiber A. 2014. Endothelial uncoupling in cardiovascular disease-the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des*. 20:3579-94.
- Kern M.J. 2010. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp:14-574
- Khrisna S. M., Moxon J. V., Gollage J. 2015. A review of the pathophysiology and potential biomarker for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 16:11294-11322.
- Kim Y. K., Seo H. S., Lee E. M., Na J. O., Choi C. U., Lim H. E Kim E. J., *et al.* 2012. Association of hypertension with small, dense low-density lipoprotein in patients without metabolic syndrome. (*J Hum Hypertens*. 26 : 670 – 676.
- Koutakis P., Myers S. A., Cluff K., Ha D. M., Haynatzki G., McComb R. D., Uchid K., *et al.* 2015. abnormal myofiber morphology and limb dysfunction in claudication. *J Surg Res*. 14:1-18.
- Kullo I. J., Larsen J. 2016. Peripheral arterial disease. *N Eng J Med*. 9:861-871.
- Lane D. A., Lip G. Y. H. 2013. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Conchrane Data Base Of Systematic Rev*. 12: 1-60.
- Lannep J. E., Nestereld H. T., Lennep R. 2000. Apoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arteriosler Thromb Vasc Biol*. 20:2408-13.
- Lee S., Park Y., Zuidema M. Y., Hannink M., Zhank C. 2011. Effect of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular disease. *Word J Cardio*. 26:18-24.
- Lima L. M., Carvalho M. G., Sabino A. P., Mota A. P., Fernandes A. D., Osausa M. 2007. ApoB / ApoA-I ratio in central and peripheral arterial disease. *Arg Bras Endocrinal Metab*. 7: 1160-1165.

- Li G., Wu H., Wu X., Cao Z., Tu Y., Ma Y., Wang W., *et al.* 2018. Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratio to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5 years period. *Lipid in Health and Disease.* 17:27.
- Mardisse M., Pereira A. C., Brasil D. P., Borges J. L., Machado-coelho G. L. L., Krieger J. E., Net R. M. N., *et al.* 2008. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the heart of Brazil project. *Arg Bras Cardiol.* 91: 370-382.
- Mardisse M., Ramos L. R., Moreira F., Oliviera A., Berwanger O., Morcardi A. 2007. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. *Arg Bras Cardiol.* 88: 630-6.
- Marti C. N., Gheorghide M., Kalogeropoulos A. P., Georgiopoulou V. V., Quyumi A. A., Butter J. 2012. Endothelial dysfunction, arterial stiffness and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 60:1455-69.
- McGinagle K. L., Kalbaugh C. A., Marston W. A. 2014. Living in a medically underserved country is an independent risk factors for major limb amputation. *J Vasc Surg.* 59:737-741.
- Menke J., Larsen J. 2010. Metaanalysis : Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assesing stenocclusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med.* 153:325-34.
- Menys V. C., Durrington P. N. 2007. human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol.* 93:27-42.
- Moncia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., *et al.* 2013. Guideline for management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 34:2159-299.
- Mudd O. J., Borloug B. A., Johnston P. V., Kral B. G., Rouf R., Blumenthal R. S., Kwiterovich P. O. 2007. Beyond low density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 50:1735-41.
- Muir R. L. 2009. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, disgnosis, treatment, and prevention. *J Vasc Nurs.* 27: 26-30.
- Mukherjee D. 2009. Peripheral arterial disease : considerations in risks, diagnosis and treatment. *J Nafl Med Assoc.* 101:999-1008.
- Nayak P., Panda S., Thatoi P. K., Rattan R., Mohapatra S., Mishra P. K. 2016. Evaluation of lipid profile and apolipoproteins in essential hypertensive patients. *J Clin Diagn Res.* 10 : 1-4.
- Neves J. A., Neves J. A., Oliviera R. C. M. 2016. Biomarker of endothelial function in cardiovascular disease. *J Vasc Bras.* 15:224-233.
- Nikolic D., Katsiki N., Montalto G., Isenovic E. R., Mikhailidis D. P., Rizzo M. 2013. Lipoprotein subfraction in metabolic syndrome and obesity : clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrient.* 3: 928-948.
- O'donell M. E., Reid J. A., Lau L. L., Hannon R. J., Lee B. 2011. Optimal management of peripheral arterial disease for the non-specialist. *Ulster Med J.* 80:33-41.
- Ogedegbe H. O. 2002. Apolipoprotein A-I/B ratio may be usefull in coronary heart disease risk assessment. *Lab Med.* 33:1-10
- Olin J. W., White C. J., Armstrong E. J., Dodov B. K., Hiatt W. R. 2016. Peripheral arterial disease. *J A C C.* 67: 1338-57.

- Olin J. W., Sealove B. 2010. Peripheral arterial disease : current insight into the disease and it diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 7:672-692.
- Pagana K. D., Pagana T. J. 2011. *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference.* 10th ed. St. Louis: Elsevier. pp: 112-116.
- Palazhy S., Kamath P., Vasudevan D. 2014. Estimation of small dense ldl particles using equations derived from routine lipid parameter as surrogate markers. *Biochem Aral Biochem.* 3: 1-5.
- Park K. H., Park W. J. 2015. Endothelial dysfunction : clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci.* 30:1213-1225.
- Pereina A. C., Paulo M., Araujo A. V., Rodrigues B. L. M. 2011. Netric oxide syntehesis and biological function of netric oxide released from ruthenium compound. *Braz J Med Biol Res.* 9:947-57.
- Peach G., Griffin M., Jones K. G., Thomson M. M., Hincliffe R. J. 2012. *B M J.* 345:1-8.
- Pietri P., Vlachopoulos C., Vyssoulis G., Loakemidis N., Printzios T. D., Skoumas J., Stefanadis C., *et al.* 2016. Association of apob/apoa 1 ratio with target organ damage in hypertensive patients. *Wolters Kluwer Health.* 10 :1-10.
- Pipinos I. I., Judge A. R., Selsby J. T., Zhu Z., Swanson S. A., Nella A. A., Dodd S. L. 2008. The myopathy of peripheral arterial disease occlusive disease : oxidative stress, neuropathy and shift in muscle fiber type. *Vasc Endovasc Surg.* 42:101-112.
- Potier L., Khalil C. A., Mohammedi K., Roussel R. 2011. Use and utility of ankle bracial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 41:110-116.
- Pratic J. J., Demougeot C., Gofin V. M., Wendling D. 2014. Endothelial dysfunction in joint disease. *J Bone Spine.* 5:386-91.
- Rahim S. Abdulloh H. M. A., Ali Y., Khan V. I., Ullah W., Shahzad M. A., Waleed M. 2016. Serum ApoA-I and it role as a biomarker of coronary artery disease. *Cureus.* 8:1-11.
- Ramos S., Quesada M., Solanas P., Subirana I., Sala J., Vila J., Masia R., *et al.* 2009. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J VascEndovasc Surg.* 38: 305-311.
- Rhee S. Y., Kim Y. S. 2015. Peripheral arterial disease in patient with type 2 diabetes melitus. *Diabetes Metab J.* 39: 283-290.
- Rifai N., WArnick G R. 2006. Lipid, lipoproteine, apolipoproteine, and other cardiac risk factor In: Burtis, C. A. (edt). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic.* 4th edition, USA: Elsevier Saunders., pp: 879-891.
- Rizzo M., Pernice V., Berneis K. 2008. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 197:237-241.
- Ross R. 1999. Atherosclerosis-an inflamatory disease. *N Engl J Med.* 340:115-26.
- Ruberg F. L., Loscalzo J. 2006. Inflammation and atherotrombosis. In: Lozcalzo J. *Molecular Mechanism of Atherosclerosis.* Boston : Taylor and Francis, pp: 59-76
- Sacks F. M., Campos H. 2003. Low density lipoprotein size and cardiovascular disease:

- a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:4525-4532.
- Sarmento C., Pereira T., Maldonado J., Conde J. 2013. Peripheral arterial disease and kidney function in hypertensive patients. *Arg Bras Cardiol.* 100: 362-367.
- Sahoo D., Drover V. A. 2006. The role of scavenger receptors in signaling, inflammation, and atherosclerosis. In : Cheema S. K. *Biochemistry of Atherosclerosis.* 4th. Canada: Springer, pp : 70-91.
- Saphiro M. D., Fazio S. 2017. Apolipoprotein B containing lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Faculty Rev.* 134:1-8
- Sarkar T., Singh N. P. 2015. Epidemiology and genetic of hypertension. *J Association Physicians Of India.* 5:61-69.
- Selvi E., Erlinger T. P. 2004. Prevalence of and risk factor for peripheral arterial disease in the United States result from the national health and nutrition examination survey 1999-2000. *Circulation.* 10: 738-43.
- Serrano F. J., Canejero A. M. 2007. Peripheral artery disease : pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 60:969-82.
- Schmidt D., Fagerberg B. 2008. ApoB/ApoA-I ratio is related to femoral artery plaques in 64 years old women also in cases with low LDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 196: 817-22.
- Schmidt D., Wikstrand J. 2008. High ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased progression rate of carotid artery intima media thickness in clinically healthy 58 years old men: Experience from very long term follow up in the AIR study. *Atherosclerosis.* 205: 284-289.
- Schmidt C., Fagerberg B., Wikstrand J., Hulthe J. 2006. ApoB/ApoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis.* 189 : 178-185.
- Shen H., Xu J., Lu J. 2015. Correlation between small dense low density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima media thickness in healthy chinese population. *Lipid In Health And Disease.* 14: 137-45.
- Shanmugasundaram M., Ram V. K., Cluett U., Szerlip M., Alpert J. S. 2011. Peripheral arterial disease-what do we need to know. *Clin Cardiol.* 8:478-482.
- Shandu P. K., Musaad S. M. A., Remaley A. T., Bvehler H. W., Ranne A. 2016. Lipoprotein biomarker and risk of cardiovascular disease : a laboratory medicine best practice (LMBP) systemic review. *J A L M.* 2:214-229.
- Shoji T., Hatsuda S., Tsucikura S., Shinohara K., Kimoto E., Komaya H. 2009. Small dense low density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 202: 582-8.
- Siniawsky D. A., Massaon W., Sorroche P., Casanas L., Krauss J., Cagide A. 2011. Correlation between apolipoprotein B apolipoprotein A-I ratio and total to HDL cholesterol ratio in healthy population:should castelli index be update?. *Rev Argen Cardio.* 79:33-38
- Siyad A. R. 2011. Hypertension. *H J D Med.* 3:1-16
- Srisawasdi P., Chaloeysup S., Teerajetgul Y., Pacatikorn A., Sukasem C., Varavanan S., Kroll M. H. 2011. Estimation of plasma small dense ldl cholesterol from classic lipid measures. *Am J Clin Pathol.* 136. 20-29.
- Steinberg D., Witztum J. L. 2011. Oxidation specific epitopes are danger associated molecular pattern recognized by pattern recognition of innate immunity.

- Circulation Resch.* 2: 235-248.
- Teramoto T., Sasaki J., Ishibasi S., Birou S., Daida H., Dohi S., Egusa G. 2012. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of the Japan Atherosclerotic Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in Japan-2012 version. *J A T.* 8:655-660.
- Thiruvoipati T., Keilhorr C. E., Amstrong E. 2015. Peripheral artery disease in patient with diabetes : epidemiology, mechanism, and outcomes. *Word J Diabetes.* 7: 961-969.
- Thendria T., Toruan I. L., Natalia D. 2014. Hubungan hipertensi dan penyakit arteri perifer berdasarkan nilai ankle brakial index. *ISSN.* 2338-1426
- Tousoulis D., Simopoulou C., Papageorgiou N., Oikonomou E., Hatzis G., Siasos G., Tsiamisis E., *et al.* 2014. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. *Pharmacol Ther.* 144:253-67.
- Tzou W. S., Mohler E. R. 2006. Peripheral arterial disease : diagnosis and medical management. *Hosp Phycian.* 17: 25-36.
- Verma A., Prasad A., Elkadi E. H., Chi Y. W. 2011. Peripheral arterial disease : evaluation, risk factor modification, and medical management. *J Cam Journal.* 18. 74-84.
- Veinot J. P. 2010. *Textbook Robbins and Contran Pathologic Basis of Disease.* 8 th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp: 126.
- Vuilleumier N., Dayer J. M., Eckardstein A., Lombard P. R. 2013. Pro and anti inflammatory role of apoprotein a-1 in high density lipoproteins. *Swiss Med Wkly.* 143:1-12.
- Walldius G., Jungner I., Holme I., Aastveit A., Kolar W., Steiner E. 2001. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infraction (AMORIS study) apropective study. *Lancet.* 358:2026-33
- Walldius G., Jungner I. 2004. Apoprotein B and apoprotein A-1 risk indicator of coronary heart disease and target for lipid modifying therapi. *J Intern Med.* 255:188-205.
- Walldius G. 2012. *The Apob / Apoa-I Ratio Is A Strong Predictor Of Cardiovascular Risk.* Croatia: Intech Rijeka. pp: 95-148.
- Walsworth M. K., Bie R., Figoni A., O'connell J. 2017. Peripheral artery disease : what the orthopedic physical therapist need to know. *J Orthopedic Physical.* 4:1-26.
- Weragoda J., Seneviretne R., Weerasinghe M. C., Ratne W. R., Samayanaraka A. 2016. Risk factor of peripheral arterial disease : a case control studi in srilangka. *BMC Public Health.* 15:829.
- Woo J., Lau E., Lam C. W. K., Kay R., Teoh R., Wong H. Y., Prall W. Y., *et al.* 1991. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-I as risk factors for stroke in Chinese. *Stroke.* 22:203-208
- Xu D., Li J., Zou L., Xu Y., Hu D., Pagoto S. L., Ma Y. 2010. Sensitivity and specitifiy of the ankle-brachial index to diagnose peripheral arterial disease : a structured review. *Vasc Med.* 15:361-369.
- Xu D., Zou L., Xing Y., Hou L., Wei Y., Li J., Zhang J., *et al.* 2013. Diagnostic value of ankle brachial index in peripheral arterial disease : a metaanalysis. *Canadian J*

- Cardio*. 29: 492-498.
- Yang X. M., Sun K., Zang W., Wu H., Zhang H., Hui R. T. 2007. Prevalence of and risk factors for pad in the patient with hypertension among han chinese. *J Vasc Sur*. 46: 296-302.
- Zhang Y., Huang J., Wang P. 2015. A Prediction model for the peripheral arterial disease using NHANES data. *Medicine*. 95:1-5.
- Zheng L., Yu J., Li J., Li X., Luo Y., Hasimu B. 2008. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease among Chinese hypertensive patient with and without known cardiovascular disease. *J Cardio Vasc*. 68: 693-699.

LAMPIRAN

Lampiran 2. Karakteristik subjek penelitian dan normalitas data penelitian

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Usia	Mean	60.08	1.291	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	57.49	
		Upper Bound	62.67	
	5% Trimmed Mean	60.49		
	Median	63.00		
	Variance	84.954		
	Std. Deviation	9.217		
	Minimum	31		
	Maximum	76		
	Range	45		
	Interquartile Range	13		
	Skewness	-.820	.333	
	Kurtosis	.955	.656	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia	.154	51	.004	.954	51	.049

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

		Statistic	Std. Error
SBP	Mean	151.88	2.631
	95% Confidence Interval for Lower Bound	146.60	
	Mean Upper Bound	157.17	
	5% Trimmed Mean	151.95	
	Median	152.00	
	Variance	352.986	
	Std. Deviation	18.788	
	Minimum	108	
	Maximum	193	
	Range	85	
	Interquartile Range	23	
	Skewness	-.121	.333
	Kurtosis	-.092	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SBP	.065	51	.200*	.991	51	.961

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Descriptives

		Statistic	Std. Error
DBP	Mean	82.94	2.010
	95% Confidence Interval for Lower Bound	78.90	
	Mean Upper Bound	86.98	
	5% Trimmed Mean	82.48	
	Median	81.00	
	Variance	206.136	
	Std. Deviation	14.357	
	Minimum	49	
	Maximum	124	
	Range	75	
	Interquartile Range	19	
	Skewness	.411	.333
	Kurtosis	.598	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DBP	.083	51	.200*	.982	51	.615

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Descriptives

		Statistic	Std. Error
TC	Mean	178.63	5.463
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	167.65	
	Upper Bound	189.60	
	5% Trimmed Mean	177.79	
	Median	175.00	
	Variance	1.522E3	
	Std. Deviation	39.013	
	Minimum	106	
	Maximum	294	
	Range	188	
	Interquartile Range	54	
	Skewness	.431	.333
	Kurtosis	.053	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TC	.088	51	.200*	.973	51	.285

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Descriptives

		Statistic	Std. Error
LDL	Mean	109.63	4.710
	95% Confidence Interval for Lower Bound	100.17	
	Mean Upper Bound	119.09	
	5% Trimmed Mean	108.46	
	Median	100.00	
	Variance	1.131E3	
	Std. Deviation	33.633	
	Minimum	53	
	Maximum	204	
	Range	151	
	Interquartile Range	47	
	Skewness	.616	.333
	Kurtosis	-.123	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL	.139	51	.015	.954	51	.047

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

		Statistic	Std. Error
HDL	Mean	45.31	1.454
	95% Confidence Interval for Lower Bound	42.39	
	Mean Upper Bound	48.23	
	5% Trimmed Mean	45.01	
	Median	45.00	
	Variance	107.780	
	Std. Deviation	10.382	
	Minimum	25	
	Maximum	73	
	Range	48	
	Interquartile Range	14	
	Skewness	.508	.333
	Kurtosis	.449	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HDL	.104	51	.200*	.974	51	.314

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Descriptives

		Statistic	Std. Error
TG	Mean	143.31	8.278
	95% Confidence Interval for Lower Bound	126.69	
	Mean Upper Bound	159.94	
	5% Trimmed Mean	139.03	
	Median	132.00	
	Variance	3.495E3	
	Std. Deviation	59.117	
	Minimum	47	
	Maximum	314	
	Range	267	
	Interquartile Range	62	
	Skewness	1.253	.333
	Kurtosis	1.665	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TG	.176	51	.000	.898	51	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

		Statistic	Std. Error
BMI	Mean	25.6878	.69898
	95% Confidence Interval for Lower Bound	24.2839	
	Mean Upper Bound	27.0918	
	5% Trimmed Mean	25.3698	
	Median	25.1000	
	Variance	24.917	
	Std. Deviation	4.99169	
	Minimum	15.06	
	Maximum	45.61	
	Range	30.55	
	Interquartile Range	4.84	
	Skewness	1.424	.333
	Kurtosis	4.519	.656

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BMI	.120	51	.062	.907	51	.001

a. Lilliefors Significance Correction

Percentiles

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Weighted Average (Definition 1)	Usia	42.60	47.20	53.00	63.00	66.00	70.80	74.80
	BMI	18.6800	20.7800	22.8600	25.1000	27.7000	31.1920	35.3540
	TG	69.40	82.80	103.00	132.00	165.00	234.20	298.60
	HDL	27.20	33.20	38.00	45.00	52.00	59.60	65.40
	LDL	63.80	65.80	86.00	100.00	133.00	161.00	165.80
	TC	119.60	128.60	153.00	175.00	207.00	233.40	235.00
	SBP	116.20	124.40	141.00	152.00	164.00	174.80	186.40
	DBP	62.60	64.20	74.00	81.00	93.00	100.00	112.40

Karakteristik subjek kelompok PAP

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
SBPpap	Mean	151.04	3.308	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	144.25	
		Upper Bound	157.82	
	5% Trimmed Mean	150.94		
	Median	148.50		
	Variance	306.406		
	Std. Deviation	17.504		
	Minimum	115		
	Maximum	190		
	Range	75		
	Interquartile Range	21		
	Skewness	.167	.441	
	Kurtosis	.348	.858	
TGpap	Mean	148.18	13.770	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	119.92	
		Upper Bound	176.43	
	5% Trimmed Mean	144.57		
	Median	132.00		
	Variance	5.309E3		
	Std. Deviation	72.864		
	Minimum	47		
	Maximum	314		
	Range	267		
	Interquartile Range	81		
	Skewness	1.028	.441	

	Kurtosis		.375	.858
HDLpap	Mean		43.50	2.168
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	39.05	
	Mean	Upper Bound	47.95	
	5% Trimmed Mean		42.89	
	Median		42.50	
	Variance		131.667	
	Std. Deviation		11.475	
	Minimum		25	
	Maximum		73	
	Range		48	
	Interquartile Range		11	
	Skewness		.922	.441
	Kurtosis		1.413	.858
	DBPpap	Mean		81.11
95% Confidence Interval for		Lower Bound	76.16	
Mean		Upper Bound	86.05	
5% Trimmed Mean			80.63	
Median			78.50	
Variance			162.692	
Std. Deviation			12.755	
Minimum			62	
Maximum			112	
Range			50	
Interquartile Range			20	
Skewness			.414	.441
Kurtosis			-.316	.858
LDLpap		Mean		101.71
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	90.56	

	Mean	Upper Bound	112.87	
	5% Trimmed Mean		100.42	
	Median		97.50	
	Variance		827.397	
	Std. Deviation		28.765	
	Minimum		62	
	Maximum		165	
	Range		103	
	Interquartile Range		42	
	Skewness		.753	.441
	Kurtosis		-.078	.858
TCpap	Mean		172.36	6.428
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	159.17	
	Mean	Upper Bound	185.55	
	5% Trimmed Mean		171.93	
	Median		171.00	
	Variance		1.157E3	
	Std. Deviation		34.014	
	Minimum		119	
	Maximum		234	
	Range		115	
	Interquartile Range		60	
	Skewness		.220	.441
	Kurtosis		-1.049	.858

Percentiles								
		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Weighted Average (Definition 1)	SBPpap	115.90	129.60	141.25	148.50	162.00	175.90	187.30
	TGpap	50.60	76.60	97.25	132.00	178.00	294.40	310.85
	HDLpap	25.45	27.80	36.50	42.50	47.75	59.40	72.55
	DBPpap	62.45	63.90	73.25	78.50	93.00	97.30	106.60
	LDLpap	63.35	65.00	81.75	97.50	123.75	156.50	163.20
	TCpap	119.45	127.20	144.25	171.00	204.25	219.30	232.65

Karakteritiksubjek penelitian tanpa PAP

Descriptives				Statistic	Std. Error
SBPtdkpap	Mean			152.91	4.294
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		144.01	
		Upper Bound		161.82	
	5% Trimmed Mean			153.20	
	Median			157.00	
	Variance			424.174	
	Std. Deviation			20.595	
	Minimum			108	
	Maximum			193	
	Range			85	
	Interquartile Range			36	
	Skewness			-.392	.481
	Kurtosis			-.190	.935
HDLtdkpap	Mean			47.52	1.795
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		43.80	
		Upper Bound		51.24	
	5% Trimmed Mean			47.53	

	Median		46.00	
	Variance		74.079	
	Std. Deviation		8.607	
	Minimum		34	
	Maximum		61	
	Range		27	
	Interquartile Range		14	
	Skewness		.065	.481
	Kurtosis		-1.157	.935
TGtdkpap	Mean		137.39	7.690
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	121.44	
	Mean	Upper Bound	153.34	
	5% Trimmed Mean		135.20	
	Median		135.00	
	Variance		1.360E3	
	Std. Deviation		36.879	
	Minimum		80	
	Maximum		240	
	Range		160	
	Interquartile Range		44	
	Skewness		.901	.481
	Kurtosis		1.415	.935
TCtdkpap	Mean		186.26	9.156
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	167.27	
	Mean	Upper Bound	205.25	
	5% Trimmed Mean		185.02	
	Median		184.00	
	Variance		1.928E3	
	Std. Deviation		43.911	

	Minimum		106	
	Maximum		294	
	Range		188	
	Interquartile Range		68	
	Skewness		.368	.481
	Kurtosis		.238	.935
LDLtdkpap	Mean		119.26	7.742
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	103.20	
	Mean	Upper Bound	135.32	
	5% Trimmed Mean		118.42	
	Median		114.00	
	Variance		1.379E3	
	Std. Deviation		37.130	
	Minimum		53	
	Maximum		204	
	Range		151	
	Interquartile Range		65	
	Skewness		.315	.481
	Kurtosis		-.267	.935
DBPtdkpap	Mean		85.17	3.358
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	78.21	
	Mean	Upper Bound	92.14	
	5% Trimmed Mean		85.00	
	Median		86.00	
	Variance		259.332	
	Std. Deviation		16.104	
	Minimum		49	
	Maximum		124	
	Range		75	

Interquartile Range	18	
Skewness	.271	.481
Kurtosis	1.061	.935

Percentiles

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Weighted Average (Definition 1)	SBPtdkpap	111.00	123.40	134.00	157.00	170.00	175.20	189.60
	HDLtdkpap	34.00	34.80	42.00	46.00	56.00	60.00	60.80
	TGtdkpap	81.40	87.80	114.00	135.00	158.00	188.20	229.80
	TCtdkpap	109.80	127.40	155.00	184.00	223.00	235.00	282.20
	LDLtdkpap	55.40	70.20	90.00	114.00	155.00	164.60	196.60
	DBPtdkpap	52.00	66.00	74.00	86.00	92.00	108.60	121.80

Hasil uji beda karakteristik penelitian

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SBP	Equal variances assumed	.931	.339	-.352	49	.726	-1.877	5.334	-12.597	8.842
	Equal variances not assumed			-.346	43.403	.731	-1.877	5.421	-12.807	9.052

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
DBP	Equal variances assumed	.447	.507	-1.007	49	.319	-4.067	4.040	-12.185	4.052
	Equal variances not assumed			-.984	41.530	.331	-4.067	4.133	-12.411	4.278

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TC	Equal variances assumed	.920	.342	-1.274	49	.209	-13.904	10.911	-35.830	8.022
	Equal variances not assumed			-1.243	40.930	.221	-13.904	11.187	-36.498	8.691

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
HDL	Equal variances assumed	.381	.540	-1.389	49	.171	-4.022	2.895	-9.839	1.795
	Equal variances not assumed			-1.429	48.645	.159	-4.022	2.815	-9.679	1.636

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.842 ^a	1	.009		
Continuity Correction ^b	5.322	1	.021		
Likelihood Ratio	6.984	1	.008		
Fisher's Exact Test				.013	.010
Linear-by-Linear Association	6.708	1	.010		
N of Valid Cases ^b	51				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.76.

b. Computed only for a 2x2 table

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
GenderUB	Equal variances assumed	3.680	.061	-4.476	49	.000	-.540	.121	-.783	-.298
	Equal variances not assumed			-4.553	48.958	.000	-.540	.119	-.779	-.302

Test Statistics^a

	logLDL
Mann-Whitney U	223.500
Wilcoxon W	629.500
Z	-1.865
Asymp. Sig. (2-tailed)	.062

a. Grouping Variable: StatusPAP

Test Statistics^a

	logTG
Mann-Whitney U	313.000
Wilcoxon W	719.000
Z	-.170
Asymp. Sig. (2-tailed)	.865

a. Grouping Variable: StatusPAP

Analisis bivariat uji tabel 2x2 antara sdLDL, rasio ApoB/ApoA-I dan faktor resiko lain yang mempengaruhi terjadi PAP pada pasien hipertensi

UsiaPR * StatusPAP Crosstabulation

			StatusPAP		Total
			PAP	Non PAP	
UsiaPR	>=55	Count	25	12	37
		% within UsiaPR	67.6%	32.4%	100.0%
	<55	Count	3	11	14
		% within UsiaPR	21.4%	78.6%	100.0%
Total		Count	28	23	51
		% within UsiaPR	54.9%	45.1%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.733 ^a	1	.003		
Continuity Correction ^b	6.969	1	.008		
Likelihood Ratio	9.035	1	.003		
Fisher's Exact Test				.005	.004
Linear-by-Linear Association	8.562	1	.003		
N of Valid Cases ^b	51				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.31.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for UsiaPR (>=55 / <55)	7.639	1.791	32.577
For cohort StatusPAP = PAP	3.153	1.128	8.811
For cohort StatusPAP = Non PAP	.413	.241	.708
N of Valid Cases	51		

sdLDLPR * StatusPAP Crosstabulation

			StatusPAP		Total
			PAP	Non PAP	
sdLDLPR <1,2	Count	22	11	33	
	% within sdLDLPR	66.7%	33.3%	100.0%	
sdLDLPR >=1,2	Count	6	12	18	
	% within sdLDLPR	33.3%	66.7%	100.0%	
Total	Count	28	23	51	
	% within sdLDLPR	54.9%	45.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	5.227 ^a	1	.022		
Continuity Correction ^b	3.967	1	.046		
Likelihood Ratio	5.286	1	.022		
Fisher's Exact Test				.038	.023
Linear-by-Linear Association	5.124	1	.024		
N of Valid Cases ^b	51				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.12.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for sdLDLPR (<1,2 / >=1,2)	4.000	1.183	13.525
For cohort StatusPAP = PAP	2.000	.997	4.013
For cohort StatusPAP = Non PAP	.500	.279	.895
N of Valid Cases	51		

RasioApoPR * StatusPAP Crosstabulation

			StatusPAP		Total
			PAP	Non PAP	
RasioApoPR >=0,9	Count	27	15	42	
	% within RasioApoPR	64.3%	35.7%	100.0%	
<0,9	Count	1	8	9	
	% within RasioApoPR	11.1%	88.9%	100.0%	
Total	Count	28	23	51	
	% within RasioApoPR	54.9%	45.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	8.464 ^a	1	.004		
Continuity Correction ^b	6.453	1	.011		
Likelihood Ratio	9.183	1	.002		
Fisher's Exact Test				.007	.005
Linear-by-Linear Association	8.298	1	.004		
N of Valid Cases ^b	51				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.06.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for RasioApoPR ($\geq 0,9$ / $< 0,9$)	14.400	1.640	126.443
For cohort StatusPAP = PAP	5.786	.899	37.224
For cohort StatusPAP = Non PAP	.402	.252	.641
N of Valid Cases	51		

DislipidemiaPR * StatusPAP Crosstabulation

			StatusPAP		Total
			PAP	Non PAP	
DislipidemiaPR	Dislipidemia	Count	17	12	29
		% within DislipidemiaPR	58.6%	41.4%	100.0%
	Tidak Dislipidemia	Count	11	11	22
		% within DislipidemiaPR	50.0%	50.0%	100.0%
Total	Count	28	23	51	
	% within DislipidemiaPR	54.9%	45.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.375 ^a	1	.540		
Continuity Correction ^b	.108	1	.742		
Likelihood Ratio	.375	1	.540		
Fisher's Exact Test				.581	.371
Linear-by-Linear Association	.368	1	.544		

N of Valid Cases ^b	51			
-------------------------------	----	--	--	--

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.92.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for DislipidemiaPR (Dislipidemia / Tidak Dislipidemia)	1.417	.464	4.323
For cohort StatusPAP = PAP	1.172	.699	1.968
For cohort StatusPAP = Non PAP	.828	.453	1.511
N of Valid Cases	51		

MerokokPR * StatusPAP Crosstabulation

Count		StatusPAP		
		PAP	Non PAP	Total
MerokokPR	Merokok	13	3	16
	TidakMerokok	15	20	35
Total		28	23	51

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6.537 ^a	1	.011	.015	.011	
Continuity Correction ^b	5.078	1	.024			
Likelihood Ratio	6.964	1	.008	.015	.011	
Fisher's Exact Test				.015	.011	
Linear-by-Linear Association	6.409 ^c	1	.011	.015	.011	.009
N of Valid Cases	51					

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MerokokPR (Merokok / TidakMerokok)	5.778	1.393	23.969
For cohort StatusPAP = PAP	1.896	1.210	2.971
For cohort StatusPAP = Non PAP	.328	.114	.947
N of Valid Cases	51		

Analisis Multivariat dengan regresi logistik

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
UsiaPR(1)	2.451	.942	6.772	1	.009	11.605	1.831	73.544
MerokokPR(1)	2.481	.993	6.238	1	.013	11.957	1.706	83.807
DislipidemiaPR(1)	1.575	.858	3.364	1	.067	4.829	.898	25.978
sdLDLPR(1)	2.356	.901	6.830	1	.009	10.548	1.802	61.732
Constant	-4.673	1.467	10.151	1	.001	.009		

a. Variable(s) entered on step 1: UsiaPR, MerokokPR, DislipidemiaPR, sdLDLPR.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
UsiaPR(1)	1.449	.917	2.496	1	.114	4.259	.706	25.706
MerokokPR(1)	2.051	.901	5.178	1	.023	7.772	1.329	45.457
DislipidemiaPR(1)	.906	.717	1.598	1	.206	2.474	.607	10.078
RasioApoPR(1)	2.141	1.283	2.786	1	.095	8.512	.689	105.213
Constant	-3.748	1.343	7.790	1	.005	.024		


a. Variable(s) entered on step 1: UsiaPR, MerokokPR, DislipidemiaPR, RasioApoPR.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	sdLDLPR(1)	2.132	.953	5.006	1	.025	8.431	1.303	54.565
	UsiaPR(1)	1.988	1.072	3.437	1	.064	7.301	.893	59.728
	MerokokPR(1)	2.468	1.023	5.823	1	.016	11.802	1.590	87.623
	DislipidemiaPR(1)	1.582	.865	3.344	1	.067	4.865	.893	26.512
	RasioApoPR(1)	1.092	1.394	.613	1	.434	2.979	.194	45.789
	Constant	-5.113	1.631	9.825	1	.002	.006		
Step 2 ^a	sdLDLPR(1)	2.356	.901	6.830	1	.009	10.548	1.802	61.732
	UsiaPR(1)	2.451	.942	6.772	1	.009	11.605	1.831	73.544
	MerokokPR(1)	2.481	.993	6.238	1	.013	11.957	1.706	83.807
	DislipidemiaPR(1)	1.575	.858	3.364	1	.067	4.829	.898	25.978
	Constant	-4.673	1.467	10.151	1	.001	.009		

a. Variable(s) entered on step 1: sdLDLPR, UsiaPR, MerokokPR, DislipidemiaPR, RasioApoPR.

Lampiran 3. Lembar Pemberian Informasi Penelitian

 **PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH**
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
 Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta 57126. Telp. 634634, Fax. 637412

**PEMBERIAN INFORMASI TENTANG PENELITIAN KLINIS,
 PEMERIKSAAN KLINIS ATAU UJI KLINIS**

LABEL PASIEN Nama Pasien : _____ Tgl. Lahir/Jenis Kel. : _____ No. RM : _____ Alamat : _____ <i>(Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)</i>		Ruang : _____ Tanggal : _____ Jam : _____	
PEMBERIAN INFORMASI			
Calon Subyek Penelitian			
Peneliti			
Pemberi Informasi			
Penerima Informasi			
No	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDA (V)
1	Tujuan Penelitian		
2	Prosedur Penelitian		
3	Manfaat yang akan diperoleh		
4	Kemungkinan terjadinya ketidaknyamanan dan risiko		
5	Prosedur Alternatif		
6	Menjaga Kerahasiaan		
7	Kompensasi bila terjadi kecelakaan dalam penelitian		
8	Partisipasi berdasarkan kesukarelaan		
9	Proses persetujuan keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
10	Proses penolakan sebagai subyek penelitian dan pengunduran diri sebagai subyek penelitian sebelum penelitian selesai		
11	Insentif bagi subyek penelitian bila ada		
12	Kemungkinan timbul biaya bagi penjamin akibat keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar, jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi		Pemberi informasi (.....) Tanda tangan dan nama terang	
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, dan telah memahaminya		Penerima informasi (.....) Tanda tangan dan nama terang	
*Bila pasien tidak kompeten atau tidak mau menerima informasi maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat			

Kode RM : 2014 09 1 74 01

Lampiran 2. Lembar persetujuan mengikuti penelitian



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta 57126. Telp. 634634, Fax. 637412**

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/INFORMED CONCENT	
<p style="text-align: center;">LABEL PASIEN</p> <p>Nama Pasien : _____ Tgl. Lahir/Jenis Kel. : _____ No. RM : _____ Alamat : _____</p> <p style="text-align: center;"><i>(Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)</i></p>	<p>Ruang : _____ Tanggal : _____ Jam : _____</p>
<p>Yang bertanda tangan dibawah ini, saya (Diisi data pasien) :</p> <p>Nama : Tanggal lahir/ Jenis kelamin : / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P No rekam medis : Alamat :</p> <p>Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.</p> <p>Saya yang bertanda tangan di bawah ini:</p> <p>Nama : Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P Alamat : Hubungan dengan pasien : <input type="checkbox"/> Istri <input type="checkbox"/> Suami <input type="checkbox"/> Anak <input type="checkbox"/> Ayah <input type="checkbox"/> Ibu <input type="checkbox"/> Lain-lain</p> <p>Setelah memperoleh informasi baik secara lisan dan tulisan mengenai penelitian/penapisan dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik tentang manfaat tindakan yang akan dilakukan, keuntungan dan kemungkinan ketidaknyamanan dari penelitian yang dilakukan oleh :</p> <p>Nama : Institusi : Judul : Dalam rangka : <input type="checkbox"/> KTI <input type="checkbox"/> Skripsi <input type="checkbox"/> Tesis <input type="checkbox"/> Disertas <input type="checkbox"/> lainnya</p> <p>Dengan ini saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian/penapisan. Dan apabila di kemudian hari saya merasa terganggu akibat dari proses penelitian, saya diperkenankan untuk mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, dan saya mendapatkan jaminan dari peneliti maupun pihak lain yang terkait dengan penelitian bahwa pengunduran dari saya tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan terhadap saya, Demikian surat pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun serta untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.</p> <p style="text-align: center;">Peneliti Surakarta,jam..... Yang menyatakan</p> <p style="text-align: center;">(.....) Tanda Tangan dan Nama Terang (.....) Tanda Tangan dan Nama Terang</p>	

Kode RM : 2014 09 1 78 01

Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia
 (Diisi dengan lengkap dan jelas)

Lampiran 3. Formulir Pengunduran Diri sebagai Subyek Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
 Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,
 Faksimile (0271) 637412 Email : rsu@jatsengprov.go.id
 Website : rmaewardi.jatsengprov.go.id

SURAT PENGUNDURAN DIRI SEBAGAI SUBYEK PENELITIAN

1. Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama :

Alamat :

Jenis Kelamin :

Umur :

2. Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.

- a. Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : / L P

Alamat :

Saya menyatakan mempunyai kowenangan untuk mengambil keputusan atas subyek penelitian dari: Istri Suami Anak Ayah Ibu Lain-lain

Nama/ Nama Ibu kandung :

Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : / L P

Nomor rekam medis :

Alamat :

Di rawat di :

Bermaksud mengundurkan diri dari keikutsertaan sebagai subyek penelitian

Demikian surat pengunduran ini kami buat untuk menjadikan maklum, atas perkenannya diucapkan terima kasih.

Peneliti

Surakarta,

Responden

(.....)

(.....)
Tanda tangan & nama terang

Lampiran 4. Lembar data pasien

LEMBAR DATA PASIEN

1. No rekam medis :
2. Nama :
3. Alamat :
4. Tgl lahir :
5. Jenis kelamin :
6. Tanda vital : TD :mmHg, RR :x/mnt, T :°C, Nadi :x/mnt
7. Riwayat penyakit yang pernah diderita
 - a. Penyakit jantung : ya/tidak*
 - b. Penyakit darah tinggi : ya/tidak*
 - c. Gangguan fungsi ginjal : ya/tidak*
 - d. Gangguan fungsi hati : ya/tidak*
8. Kebiasaan hidup
 - a. Merokok : ya/tidak*
9. Hasil pemeriksaan penunjang
 - a. Laboratorium :
 - Darah lengkap :
 - Kimia : Profil lipid, ureum, kreatinin, asam urat, ApoB, ApoA-I

Keterangan : *coret yang tidak perlu

Lampiran 5. Format rencana anggaran biaya penelitian

1. Honor peneliti

No	Nama	Jabatan dalam tim	Jumlah bulan	Honor per bulan	Total honor (Rp)
-	-	-	-	-	-

2. Honor penyusun proposal / laporan akhir

No	Nama	Honor Orang/penelitian (Rp)	Total honor (Rp)
-	-	-	-

3. Honor pelaksanaan administrasi penelitian

No	Nama	Honor Orang/penelitian (Rp)	Total honor (Rp)
-	-	-	-

4. Peralatan

No	Nama alat	Jumlah	Harga satuan (Rp)	Total (Rp)
-	-	-	-	-

5. Bahan habis pakai

No	Nama bahan	Jumlah	Harga satuan (Rp)	Total (Rp)
1	ApoA-I <i>Auto</i> . N "Daiichi"	1	1554000	1554000
2	ApoB <i>Auto</i> . N "Daiichi"	1	1554000	1554000
3	Apoprotein kontrol <i>low</i>	1	340666	340666

4	Apoprotein kontrol <i>high</i>	1	340666	340666
5	<i>Alequot</i>	1 <i>pack</i>	100000	100000
6	<i>Yellow tip</i>	1 <i>pack</i>	300000	300000

6. Makan dan minum rapat

No	Nama kegiatan	Jumlah	Harga satuan (Rp)	Total (Rp)
1	<i>Running sampel</i>	5	20000	100000

7. Rekapitulasi rencana anggaran biaya penelitian

No	Uraian Biaya	Jumlah
1.	Honor	-
2.	Honor penyusun proposal/laporan akhir	-
3.	Honor pelaksana administrasi penelitian	-
4.	Peralatan	-
5.	Bahan habis pakai	4289332
6.	PPN 10 %	378933
7.	Makan dan minum rapat	100000
Jumlah total		4389332

Lampiran 6. Lampiran Persetujuan Etik



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634.
 Faksimile (0271) 637412 Email : rsdm@jatengprov.go.id
 Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL

Nomor Registrasi Pada KEPPKN : 3372041D

Surat Pernyataan Layak Etik Penelitian Kesehatan

Nomor : 587 / VI / HREC / 2018

Protokol penelitian yang berjudul : **"HUBUNGAN ANTARA SMALL DENSE LOW DENSITY LIPOPROTEIN DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B / APOLIPOPROTEIN A-I UNTUK MENILAI KEJADIAN PENYAKIT ARTERI PERIFER PADA PASIEN HIPERTENSI"**

Peneliti Utama : **Kurniawan Prihutomo, dr**
 Nomor Protokol : 3372041D321162018052500011
 Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Rujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, 7) Persetujuan Sebelum Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator pada setiap Standar. Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 4 Juni 2018 sampai dengan tanggal 4 Juni 2019.



Surakarta, 4 Juni 2018
 Komite Ethical Clearance
 Ketua

Dr. Hari Wujoso, dr.,Sp.F.,MM
 NIP. 19621022 199503 1 001

Lampiran 7. Lampiran pengantar penelitian



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57128 Telp (0271) 634 634,
Faksimile (0271) 637412 Email : rsmoewardi@jatengprov.go.id
Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

Surakarta, 07 Juni 2018

Nomor : 641 / DIK / VI / 2018
Lampiran : -
Perihal : Pengantar Penelitian

Kepada Yth. :
Ka. Instalasi Lab. Patologi Klinik

RSUD Dr. Moewardi
di- SURAKARTA.

Memperhatikan Surat dari KPS PPDS Patologi Klinik FK-UNS Surakarta, nomor : 6.655/UN27.06.7.10/PP/2018; Perihal Permohonan Ijin Penelitian dan Disposisi Direktur tanggal 22 Mei 2018, maka dengan ini kami menghadapkan mahasiswa:

Nama : Kurniawan Prihutomo, dr
NIM : S971402003
Institusi : PPDS Patologi Klinik FK-UNS Surakarta

Untuk melaksanakan penelitian dalam rangka penyusunan **Tesis** dengan judul :
"Hubungan Antara *Small Dense Low Density Lipoprotein* dan Rasio *Apolipoprotein B / Apolipoprotein A-1* untuk Menilai Kejadian Penyakit Arteri Perifer pada Pasien Hipertensi".

Demikian untuk menjadikan periksa dan atas kerjasamanya di ucapkan terima kasih.

Kepala
Bagian Pendidikan & Penelitian,

Ari Subagio, SE., MM
NIP. 19660131 199503 1 002