

**PS2**

**37**

**Bogor**

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN**

**PEMETAAN FAKTOR RISIKO JANTUNG KORONER & STROKE  
DAN *SINGLE NUCLEOTIDA POLIMORPHISMS* PADA DISLIPIDEMIA**



**Laurentia Mihardja dkk**

**PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOOGI DASAR KESEHATAN  
BADAN LITBANG KESEHATAN  
JAKARTA  
2012**

PEMETA  
DAN SINGI

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
**PERPUSTAKAAN**  
Tanggal : 17-6-2013  
No. Injek : \_\_\_\_\_  
No. Klas : Ps1  
37

PUSA

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN**

**PEMETAAN FAKTOR RISIKO JANTUNG KORONER & STROKE  
DAN SINGLE NUCLEOTIDA POLIMORPHISMS PADA DISLIPIDEMIA**



**Laurentia Mihardja dkk**

**PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOOGI DASAR KESEHATAN  
BADAN LITBANG KESEHATAN  
JAKARTA  
2012**



*Selamat*

# KEMENTERIAN KESEHATAN RI

## BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 23 Jakarta 10560  
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 42881758, 42881763, 42881762, 42881764  
Fax (021) 42881754

**KEPUTUSAN**  
**KEPALA PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN**  
NOMOR: HK.03.05/III/750/2012

**TENTANG**

**PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENELITIAN TAHUN 2012**

**KEPALA PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN**

**MENIMBANG**

- a. bahwa untuk melaksanakan kegiatan penelitian pada Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, perlu ditunjuk Tim Pelaksana Penelitian Tahun 2012;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan huruf a tersebut diatas, maka dipanda perlu menetapkan Keputusan Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian Tahun 2012 sejumlah tujuh belas penelitian;

**MENINGAT**

- 1. Undang-Undang Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia tahun 1992 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3495);
- 2. Undang-undang Nomor 14 Tahun 2001 tentang Paten (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2002 Nomor 109, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4130);
- 3. Peraturan Pemerintah RI No. 39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Lembaran Negara Tahun 1995 Nomor 61, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3609);
- 4. Peraturan Pemerintah Nomor 20 Tahun 2005 tentang Alih Teknologi, Kekayaan Intelektual serta hasil Penelitian dan Pengembangan oleh Perguruan Tinggi dan Lembaga Penelitian dan Pengembangan (Lembaran Negara Tahun 2005 Nomor 43, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4497);
- 5. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
- 6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1179A/Menkes/SK/X/1999 tentang Kebijakan Nasional Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
- Peraturan Presiden Nomor 47 Tahun 2009 tentang Pembentukan dan Organisasi Kementerian Negara.
- 7. Peraturan Menteri Kesehatan No. 1144/Menkes/Per/VIII/2010 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan;
- 8. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.03.05/4/11675/2011 tanggal 30 Desember 2011 tentang Penetapan Kuasa Penggunng Anggaran, Pejabat Pembuat Komitmen, Pejabat Penguji dan Penandatanganan SPM, Bendahara Pengeluaran dan Bendahara Penerimaan pada Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan di Jakarta tahun anggaran 2012;

**MEMPERHATIKAN**

- 1. Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan tahun 2012 dengan No.0683/024-11.1.01/00/2012, tanggal 9 Desember 2011;



# KEMENTERIAN KESEHATAN RI

## BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

### PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 23 Jakarta 10560  
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 42881758, 42881763, 42881762, 42881764  
Fax (021) 42881754

#### MEMUTUSKAN

#### MENETAPKAN :

#### KESATU

- 1) Membentuk Tim Pelaksana Penelitian Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Tahun 2012 sebagaimana tercantum dalam lampiran keputusan ini;
- 2) Kepada Tim Pelaksana Penelitian pada Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan Tahun Anggaran 2012, dapat diberikan honorarium sebagaimana tersebut dalam lampiran 2 Keputusan ini;

#### KEDUA

- Tim Pelaksana Penelitian Tahun 2012 mempunyai tugas sebagai berikut:
- 1) Melaksanakan Penelitian pada Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Tahun 2012, dengan susunan Tim seperti pada lampiran surat keputusan ini;
  - 2) Menyerahkan Laporan Kemajuan Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian dan Laporan Akhir Penelitian kepada Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan.

#### KETIGA

Dalam melaksanakan tugasnya, Tim bertanggungjawab kepada Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan serta wajib menyampaikan laporan akhir penelitian sebagai pertanggungjawaban kegiatan;

#### KEEMPAT

Biaya pelaksanaan kegiatan serta honor Tim Pelaksana Penelitian Tahun 2012 dibebankan pada anggaran DIPA Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Tahun 2012;

#### KELIMA

Keputusan ini mulai berlaku sejak bulan Januari sampai dengan Desember 2012 dengan ketentuan apabila dikemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dalam penetapan ini akan diadakan perbaikan dan perubahan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta

Pada tanggal : 6 Februari 2012



Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt  
NIP. 19621119 198803 100 1

#### Tembusan Yth:

1. Sekretaris Jenderal Kemenkes RI;
2. Inspektur Jenderal Kemenkes RI
3. Ketua Badan Pemeriksa Keuangan;
4. Kepala Badan Pengawasan Keuangan dan Pembangunan;
5. Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
6. Sekretaris Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
7. Kanwil Ditjen Anggaran Kemenkeu RI DKI Jakarta;
8. Para Kepala Pusat di Lingkungan Badan Litbang Kesehatan;
9. Kepala Bagian Tata Usaha Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan;
10. Kepala Bidang Biomedis, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan;
11. Kepala Bidang Teknologi Dasar Kesehatan, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan;
12. Bendaharawan Pengeluaran Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan;
13. Masing-masing yang bersangkutan untuk dilaksanakan.



**KEMENTERIAN KESEHATAN RI**  
**BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN**  
**PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN**

Percetakan Negara No. 23 Jakarta 10560  
Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 42881758, 42881763, 42881762, 42881745  
Fax. (021) 42881754

**Lampiran 1**

**Keputusan Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan**

Nomor : HK.03.05/III/750/2012

Tanggal : 6 Februari 2012

**SUSUNAN TIM PELAKSANA PENELITIAN TAHUN 2012**  
**PEMETAAN WILAYAH FAKTOR RESIKO PENYAKIT JANTUNG**  
**KORONER DAN STROKE SERTA TERINDETIFIKASINYA SINGLE**  
**NUCLEOTIDA POLIMORPHISM (SNP)**

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| 1. Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt          | : Koordinator Peneliti/Pengarah  |
| 2. Dr. Laurentia M, dr., SpGK                   | : Peneliti Madya/Ketua Pelaksana |
| 3. Dr. Vivi Lisdawati, M.Si., Apt               | : Peneliti Muda                  |
| 4. dr. Telly Purnamasari, M.Epid                | : Peneliti Pertama               |
| 5. dr. Lutfah Rif'ati, SpM                      | : Peneliti Pertama               |
| 6. Holly Arief, S.Si                            | : Peneliti Non Fungsional        |
| 7. Dr. Francisca Srioetami T., dr., SpPK., M.Si | : Peneliti Non Fungsional        |
| 8. dr. Asri, MS                                 | : Peneliti Non Fungsional        |
| 9. Kambang Sariadji, S.Si                       | : Peneliti Non Fungsional        |
| 10. Edyana, M.Sc., PhD                          | : Peneliti Non Fungsional        |
| 11. Besral, SKM., M.Sc                          | : Peneliti Non Fungsional        |
| 12. drh. Rita Marleta Dewi, M.Kes               | : Pembantu Peneliti              |
| 13. Dr. Bachtu, SpPD.                           | : Pembantu Peneliti              |
| 14. M. Faatih, M.Biomed                         | : Pembantu Peneliti              |
| 15. Nyoman Fitri, MS., Apt                      | : Pembantu Peneliti              |
| 16. Aulia Rizki, S.Si                           | : Pembantu Peneliti              |
| 17. Yudha Fariska, S.Si                         | : Pembantu Peneliti              |
| 18. Ni Wayan Ariani, S.Si                       | : Pembantu Peneliti              |
| 19. dr. Ani Melani, drg., M.Kes                 | : Pembantu Peneliti              |
| 20. dr. Gaga Irwan, SpGk                        | : Pembantu Peneliti              |
| 21. Hendrik Edison, S.Si                        | : Sekretariat Penelitian         |

Kepala,

  
Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt  
NIP. 19621119 198803 100 1

## Kata pengantar

Penelitian “Pemetaan faktor risiko jantung koroner & stroke dan *single nucleotida polimorphisms* pada dislipidemia” dilakukan berkaitan dengan didapatnya data lipid darah dalam riset kesehatan dasar (riskesdas) 2007. Penelitian dilakukan di laboratorium terpadu Balitbangkes dan laboratorium Unpad Bandung. Data yang dianalisis adalah untuk mendapatkan data nilai normal Cholesterol, LDL, HDL, Lp(a), ApoB dan pemetaan faktor risiko kardiovaskular dan stroke. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan meliputi pembagian isolat DNA menjadi 3 tube. Satu tube sebesar 50ng/ul dilanjutkan pemeriksaannya di lab. Unpad Bandung. Data yang diperiksa adalah *Single Nucleotida Polymorphism* dari 960 sampel yang mempunyai kelainan salah satu parameter lipid darah dan 960 sampel yang normal.

Hasil analisis data ini diharapkan dapat digunakan oleh para perencana dan pelaksana program untuk menyusun rencana penanggulangan dislipidemia pada penduduk, merencanakan strategi untuk meningkatkan kesehatan masyarakat dan sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Bapak Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Bapak Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran Bandung dan Kepala Laboratorium Unit Penelitian Kesehatan Unpad Bandung beserta Staf yang telah mengizinkan dan mendukung pelaksanaan penelitian ini. Juga terima kasih kami ucapkan kepada tim management data Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan yang telah menyediakan data yang diperlukan dalam penelitian ini.

Laporan ini masih banyak kekurangannya, kelemahan dan kesalahan. Untuk itu kami mohon kritik, masukan dan saran untuk penyempurnaan penulisan laporan ini, maupun dalam rangka membuat makalah untuk jurnal nasional dan internasional. Mudah-mudahan dengan dasar penulisan ini terbuka cakrawala baru untuk penyempurnaan materi Riskesdas ke-2 yang mudah-mudahan akan terlaksana pada tahun 2013 ini.

## ABSTRAK

Penyakit sistim sirkulasi menurut Riskesdas 2007 menjadi penyebab sepuluh kematian tertinggi di Indonesia dan Stroke sebagai penyebab kematian nomor satu di Indonesia. Telah diketahui faktor risiko kardiovaskular adalah dislipidemia, Diabetes melitus, obesitas, merokok, kurang olahraga dll. Kadar lipid normal orang Indonesia belum diketahui dan nilai normal yang digunakan saat ini sebagai pembandingan hasil pemeriksaan laboratorium hanya didasarkan pada nilai rujukan luar. Dilakukan analisis data Riskesdas biomedis 2007 dari variabel Cholesterol, HDL, LDL, Lp(A) dan Apo B dari penduduk urban Indonesia usia 15 tahun atau lebih. Untuk nilai normal Cholesterol dan LDL didapat hasil sedikit lebih tinggi dari nilai rujukan NCEP ATP III, namun untuk nilai HDL, Lp(A) dan ApoB didapatkan hasil yang sama. Pemetaan faktor risiko kardiovaskular dibagi atas 3 bagian berdasarkan selisih nilai prevalensi terendah dan tertinggi yang dibagi atas 3 bagian. Kurang makan sayur buah merupakan faktor risiko tinggi (prevalensi > 93,2%) yang terjadi hampir di seluruh provinsi di Indonesia. Faktor risiko hipertensi dengan risiko tinggi (prevalensi >33,2%) didapat di daerah Riau, Babel, Jateng, Jatim, DI Jogjakarta, Kalteng, KalSel, SulTeng, SulBar yang perlu mendapat perhatian khusus. Selanjutnya dilakukan penelusuran 48SNPs yang berhubungan dengan kerentanan dislipidemia melalui *reference*, didapat 48 Gene\_symbol dan 48 rs number. Untuk persiapan pemeriksaan SNPs gen pada 960 kasus dislipidemia dan 960 kasus normal dilakukan uji coba alat pengukur konsentrasi DNA 50 ng/ml dengan NanoDrop. Hasil menunjukkan kualitas genotipe yang baik, jadi pengukuran konsentrasi DNA dengan NanoDrop dapat dilakukan. Dilakukan seleksi 960 kasus dislipidemia dan 960 kasus normal secara acak sederhana dari isolat DNA di provinsi yang mempunyai jumlah penduduk yang banyak menderita dislipidemia. Sampel-sampel tersebut diisolasi DNA nya, konsentrasi diukur dengan NanoDrop. Sampel yang dimasukkan dalam plate dikirim ke Unpad Bandung untuk pemeriksaan SNPs. Saat sekarang pemeriksaan sampel mulai dilakukan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan program untuk meningkatkan pelayanan dan melakukan intervensi pada penyakit jantung koroner dan stroke.

## DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	ii
DAFTAR ISI	iii
PENDAHULUAN .....	1
A.    LATAR BELAKANG .....	1
B.    TINJAUAN PUSTAKA.....	2
TUJUAN PENELITIAN .....	5
A.    Tujuan Umum .....	5
B.    Tujuan Khusus .....	5
I.    MANFAAT PENELITIAN.....	5
V.    METODOLOGI PENELITIAN.....	6
1.    a. Kerangka Pikir .....	6
b. Alur Kegiatan .....	6
2.    Tempat dan Waktu Penelitian .....	8
3.    Jenis Penelitian .....	8
4.    Desain Penelitian .....	8
5.    Populasi dan Sampel .....	8
6.    Variabel .....	9
7.    Cara Pengumpulan Data.....	10
8.    Bahan dan Prosedur Kerja .....	11
9.    Analisis Data .....	13
10.   Pertimbangan Etik .....	13
V.    HASIL PENELITIAN	14
VI.   PEMBAHASAN	31
VII.  KESIMPULAN DAN SARAN	32
VIII. Daftar Pustaka .....	33

## DAFTAR GAMBAR/TABEL

<b>Gambar</b>	<b>Hal</b>
Gambar 1. Faktor Risiko Umum Penyakit Tidak Menular (Kardiovaskular, Diabetes, Kanker) .....	4
Gambar 2. Kerangka Pikir .....	6
Gambar 3. Alur Kegiatan .....	7
Gambar 4. Distribusi single nucleotide polymorphism (SNP) gen NRAMPI rs 17221959 .....	27
 <b>Tabel</b>	
Tabel 1. Nilai Normal Usia 15 – 97 tahun .....	14
Tabel 2. Prevalensi Faktor Risiko Kurang Aktifitas Fisik, Kurang Sayur Buah, Perokok dan Alkohol pada Usia 10 Tahun ke Atas menurut Provinsi*, Riskesdas 2007 .....	16
Tabel 3. Prevalensi Faktor Risiko Konsumsi Makanan Manis, Asin, Berlemak pada Usia 10 Tahun ke Atas menurut Provinsi*, Riskesdas 2007 .....	17
Tabel 4. Penyakit Jantung dan Stroke pada Usia 15 Tahun ke Atas menurut Provinsi*, Riskesdas 2007 .....	19
Tabel 5. Faktor Risiko Obese dan Obesitas Sentral pada Usia 15 Tahun ke Atas menurut Provinsi**, Riskesdas 2007 .....	20
Tabel 6. Faktor Risiko Hipertensi*, Diabetes (D/G)*, TGT** dan DM** pada Usia 15 tahun ke atas menurut Provinsi, Riskesdas 2007 .....	21

## 1. PENDAHULUAN

Kecenderungan penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler sebagai penyebab kematian meningkat sejak beberapa tahun terakhir di Indonesia. Data Penyakit Tidak Menular (PTM) sebagai penyebab kematian pada tahun 1995 sebesar 41,7% dan pada tahun 2007 meningkat menjadi 59,5%. Diantara penyakit tidak menular, penyebab kematian terbanyak adalah penyakit stroke diikuti jantung koroner.<sup>1</sup>

Aterosklerosis merupakan dasar terjadinya gangguan pembuluh darah pada penyakit jantung koroner maupun stroke. Berbagai faktor mempengaruhi terjadinya aterosklerosis. Marker biokimia termasuk profil lipid merupakan salah satu faktor prediktif terjadinya aterosklerosis. Studi Framingham telah mengeluarkan berbagai cara perhitungan untuk menilai kecenderungan terjadinya penyakit jantung koroner maupun stroke pada beberapa tahun terakhir berdasarkan parameter usia, jenis kelamin, tekanan darah, riwayat keluarga dan kadar kolesterol total atau kolesterol-LDL. Namun demikian beberapa literatur menyatakan bahwa prediksi berdasarkan studi Framingham memberikan hasil overestimasi terutama pada daerah dengan insidens penyakit jantung koroner dan stroke yang rendah.<sup>2-7</sup>

Kadar lipid normal orang Indonesia belum diketahui dan nilai normal yang digunakan saat ini sebagai pembandingan hasil pemeriksaan laboratorium hanya didasarkan pada nilai rujukan dari kit pemeriksaan yang berbeda-beda untuk tiap jenis merk reagen. Data dari berbagai negara menunjukkan cut off variable kimia darah berbeda antar negara. Sebagai contoh: menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* hiperkholesterolemia adalah Kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl dan LDL-C  $\geq 100$  mg/dl. Menurut *European Guideline on Cardiovascular Disease Prevention*, batas hiperkholesterolemia yaitu kolesterol total  $> 190$  mg/dl dan LDL-C  $> 115$  mg/dl.<sup>8,9</sup>

Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2007 adalah riset berbasis masyarakat yang dilaksanakan di seluruh Indonesia untuk mendapatkan gambaran *evidence based* kesehatan dasar masyarakat termasuk data biomedis dengan menggunakan sampel Susenas Kor. Spesimen biomedis (darah) diambil pada responden usia 1 tahun keatas dan hanya pada daerah perkotaan. Khusus untuk glukosa darah hanya untuk usia  $\geq 15$  tahun.<sup>1</sup>

Data Riskesdas 2007 baik kuesioner maupun pengukuran yang dilakukan pada 33 provinsi di Indonesia merupakan data dasar yang sangat bermanfaat bila digabungkan dengan data biomedis. Data biomedis pada survei Riskesdas 2007 yaitu kadar kolesterol total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, ApoB, Lp(a), sekalipun hanya merupakan 8% responden terpilih berdasarkan Susenas-Kor yang berdomisili di daerah urban, data tersebut dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan riset lanjutan.

Program Kementerian Kesehatan dalam pengendalian PTM dilaksanakan sejak tahun 2006 dengan prioritas penyakit jantung, penyakit kanker, penyakit kronis dan degeneratif, diabetes mellitus, penyakit metabolik dan kecelakaan. Salah satu kegiatannya berupa pembentukan jejaring PTM yang antara lain intervensi berbasis masyarakat pada Pos Pembinaan Terpadu (Posbindu) dengan melakukan skrining faktor risiko PTM dan penyuluhan pencegahan PTM. Saat ini program PTM di tanah air meliputi kegiatan utama berupa sosialisasi dan advokasi, pengendalian faktor risiko, deteksi dini, manajemen kasus, surveilans epidemiologi, jejaring kemitraan, monitoring, KIE, evaluasi, pembiayaan dan ketenagaan.

### **Tinjauan Pustaka**

Transisi epidemiologi menunjukkan pola penyebab kematian telah bergeser dari penyakit menular (PM) kepada penyakit tidak menular (PTM). PTM utama (kardiovaskular, stroke, kanker, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik) di banyak negara, terutama di negara berkembang telah mengalami peningkatan kejadian dengan cepat yang berdampak pula pada peningkatan angka kematian dan kecacatan. WHO memperkirakan pada tahun 2020 PTM akan menyebabkan 60% seluruh kesakitan dan 73% kematian di seluruh dunia. Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1980 dan 2001 menunjukkan bahwa proporsi kematian yang disebabkan oleh PM menurun dari 69,49 % (1980) menjadi 44,5% (2001), sedangkan kematian karena PTM meningkat dari 25,41 % menjadi 48,53 % pada tahun yang sama. Proporsi penyebab kematian akibat kardiovaskuler di Indonesia menurut SKRT 1995 dan 2001 merupakan yang tertinggi yaitu sebesar 19,8% dan 26,3%.<sup>1</sup> Berdasarkan laporan Nasional Registri Kematian 2010 PTM masuk dalam 10 peringkat utama sebagai penyebab utama kematian yaitu Stroke 15,7% (peringkat 1), Ischaemic Heart Disease 8,2% (peringkat 2), Hipertensi Disease 6,3% (peringkat 4) dan Diabetes Mellitus (peringkat 5). Faktor

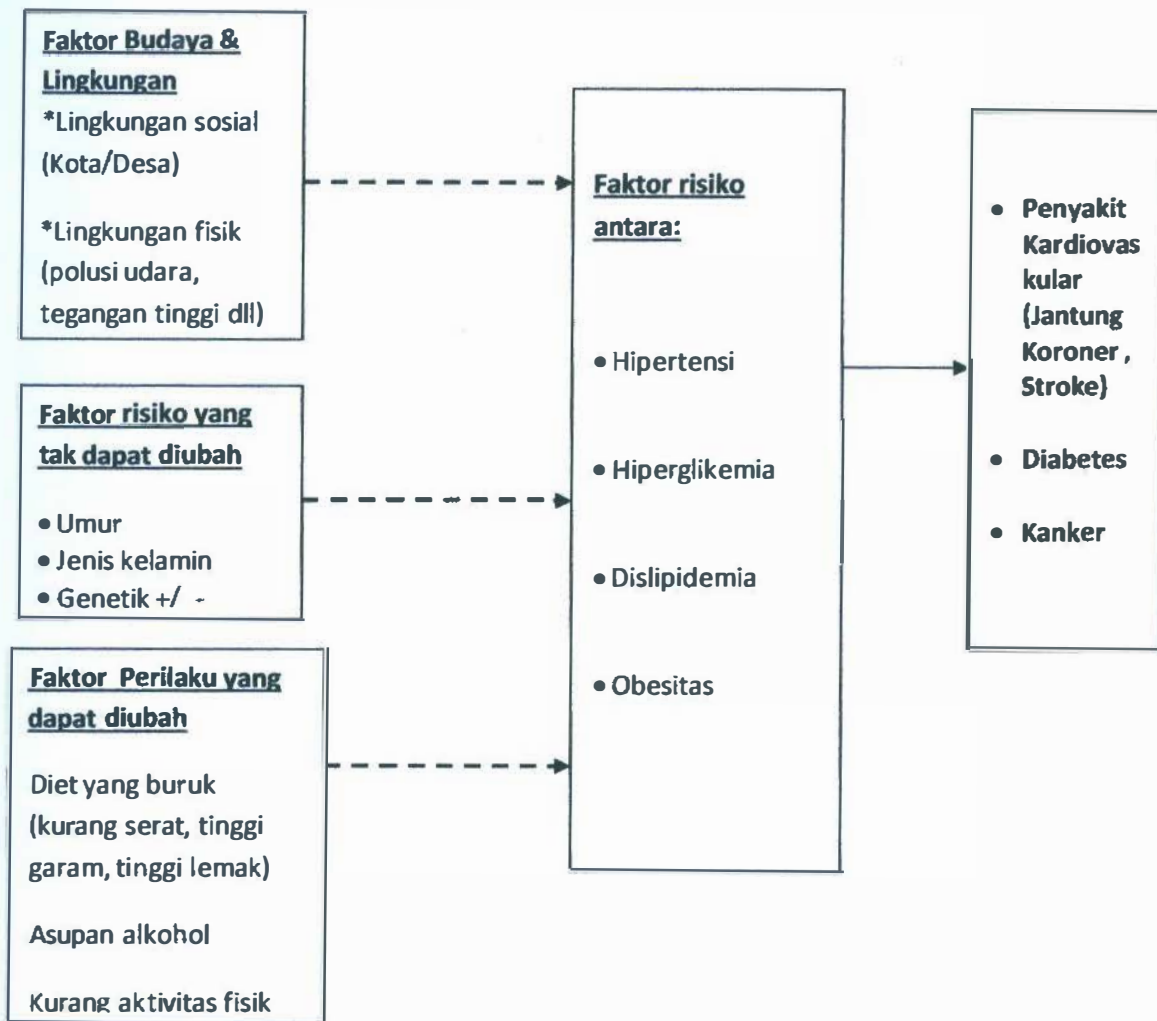
risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner dalam studi Framingham meliputi umur, riwayat keluarga, hipertensi, kadar kolesterol-HDL yang rendah, diabetes mellitus, merokok dan kadar kolesterol-LDL yang tinggi, memerlukan evaluasi terutama pada daerah dengan insidens penyakit jantung koroner yang rendah.<sup>10</sup> Kadar apoB yang tinggi yang disertai kadar kolesterol-LDL yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner yang penting. Demikian juga kadar Lp(a) yang tinggi disertai dengan kadar kolesterol-LDL yang tinggi berisiko terjadinya penyakit jantung koroner dan mempertinggi nilai prediksi.<sup>10</sup> Diagnosis sindroma metabolik yang diusulkan oleh NCEP, ATP III adalah terdapat 3 komponen dari 5 parameter hipertensi, kadar trigliserida yang tinggi, kadar kolesterol-HDL yang rendah, pemeriksaan GTT abnormal/menderita DM dan ada obesitas abdominal. Keadaan ini mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya penyakit jantung koroner.<sup>10-13</sup>

Gambar 1 memperlihatkan berbagai faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya penyakit kardiovaskular (Jantung Koroner dan Stroke). Dari beberapa penelitian memperlihatkan bahwa faktor-faktor risiko yang berperan menimbulkan penyakit jantung koroner, stroke, diabetes melitus, kanker, terdiri dari faktor risiko yang tak dapat/sulit diubah (umur, jenis kelamin dan faktor genetik), faktor risiko perilaku yang dapat diubah (diet yang salah, merokok, konsumsi alkohol, kurang aktivitas fisik), dan faktor risiko antara seperti dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi, dan obesitas.

Perkembangan jenis pemeriksaan biomarker baru untuk memprediksi terjadinya aterosklerosis dan korelasi antar biomarker dan parameter genetik terjadi sangat cepat, antara lain LDL teroksidasi, Lp (PLA<sub>2</sub>), hs-CRP dan *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) berbagai gen terkait. Pemanfaatan biomarker baru dan korelasi nya dengan biomarker yang telah digunakan merupakan kajian yang bermanfaat untuk membangun nilai rujukan normal maupun nilai prediksi terjadinya penyakit jantung koroner maupun stroke di Indonesia.

Dengan menggunakan genotyping, efek SNPs dalam gen yang berhubungan dengan metabolisme lipid dan aterosklerosis dapat diketahui, sehingga model intervensi terapi obat dan gizi untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan<sup>14</sup>. Jadi pemetaan faktor risiko jantung koroner dan stroke serta teridentifikasinya SNPs pada dislipidemia sangat penting untuk intervensi selanjutnya dari segi perilaku, diet dan obat.

**Gambar 1. Faktor Risiko Umum Penyakit Tidak Menular (Kardiovaskular, Diabetes, Kanker)**



**B. RUMUSAN MASALAH**

- a. Sampai saat ini belum ada nilai rujukan normal pemeriksaan kimia klinik secara nasional, termasuk nilai rujukan normal profil lipid maupun parameter prediktor penyakit jantung koroner dan stroke.
- b. Analisis polimorfisme genetik berpengaruh terhadap terjadinya aterosklerosis yang mengakibatkan penyakit aterosklerosis
- c. Perkembangan jenis pemeriksaan genetik dan imunologi berperan untuk deteksi risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler.

## **II. TUJUAN PENELITIAN**

### **a. Tujuan Umum:**

Memperoleh pemetaan faktor risiko jantung koroner dan stroke agar dapat dibuat model prediktor penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler dalam rangka surveillence penyakit tidak menular di Indonesia.

### **b. Tujuan Khusus:**

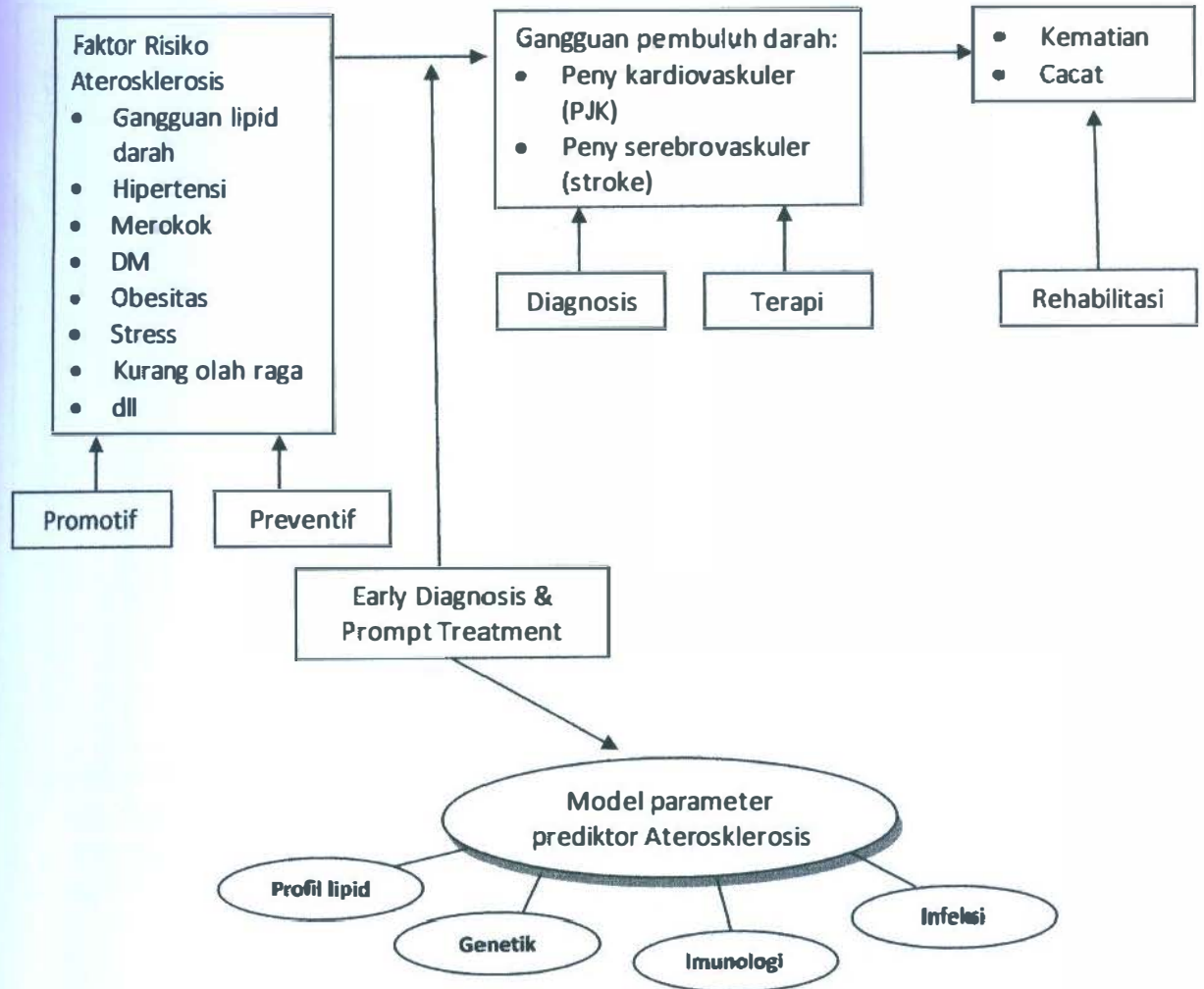
- Menentukan nilai rujukan normal profil lipid orang Indonesia berdasarkan data biomedis Riskesdas 2007.
- Memetakan wilayah propinsi di Indonesia yang bermasalah faktor risiko dan gangguan profil lipid yang berisiko terjadi penyakit jantung koroner dan stroke berdasarkan hasil Riskesdas 2007 di wilayah urban.
- Memperoleh data genetik SNPs masyarakat terkait gangguan profil lipid berdasarkan isolat DNA hasil Riskesdas 2007.

## **III. Manfaat Penelitian**

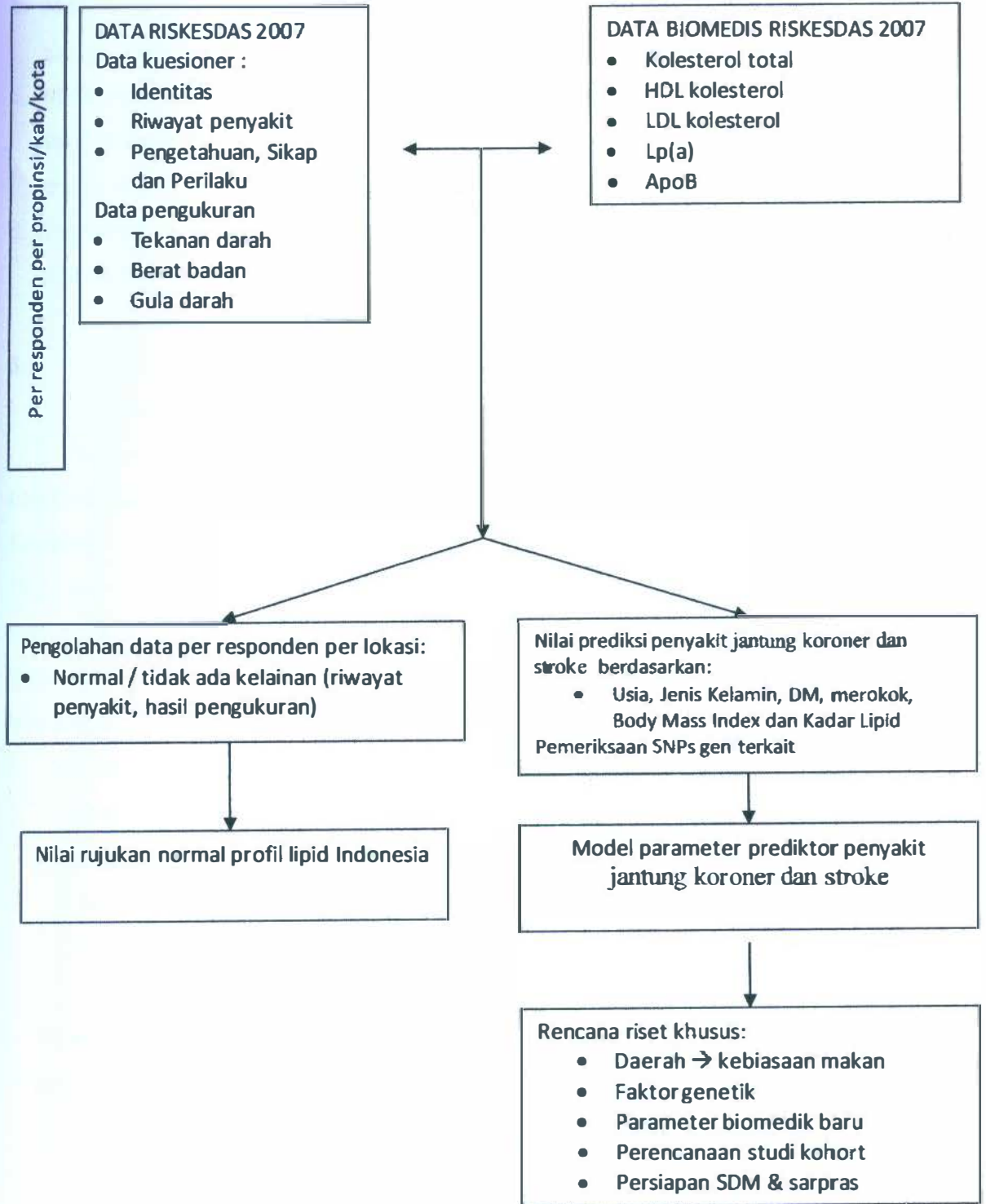
- Mengetahui nilai rujukan normal profil lipid masyarakat Indonesia sehingga dapat digunakan sebagai tolok ukur abnormalitas hasil pemeriksaan laboratorium.
- Pemetaan wilayah di Indonesia di daerah urban yang bermasalah faktor risiko dan gangguan profil lipid agar dapat menjadi lokasi riset khusus/studi kohort pasien dengan gangguan pembuluh darah akibat dislipidemia.
- Memperoleh data korelasi parameter biomedis dan pola polimorfisme genetik masyarakat di Indonesia sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke

#### IV. METODOLOGI PENELITIAN

Gambar 2. Kerangka Pikir



**Gambar 3. Alur Kegiatan**



- a. Pengolahan data untuk menentukan nilai rujukan normal profil lipid secara Nasional dan gambaran masing-masing proporsi di provinsi sesuai data Riskesdas 2007 yang tersedia.
- b. Melakukan analisis daerah yang mempunyai faktor risiko tinggi untuk terjadi gangguan jantung koroner dan stroke.
- c. Melakukan pemeriksaan polimorfisme genetik Isolat DNA tersimpan dari subjek yang dislipidemia berdasarkan *genotyping*, *methylation*, dan *protein-based assays* menggunakan *BeadXpress System* dengan *VeraScan software*.
- d. Pembuatan model parameter prediktor penyakit jantung koroner dan stroke yang akan digunakan dalam survei lanjutan di daerah yang berisiko tinggi.

### **3. Tempat dan Waktu Penelitian**

Tempat penelitian:

Pengolahan data Nilai Rujukan Kimia Darah Profil Lipid dilakukan di Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan.

Data yang diolah dari RISKESDAS 2007 (kesmas dan biomedis)

Pemisahan isolat DNA : Lab terpadu Litbangkes.

Pemeriksaan polimorfisme genetik SNPs dilakukan di Laboratorium UPK Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

Waktu penelitian: April 2012 – November 2012.

### **4. Jenis Penelitian**

Non Intervensi

### **5. Desain Penelitian**

Desain penelitian: Potong lintang

### **6. Populasi dan Sampel**

Populasi:

1. Data kuesioner kesehatan masyarakat dan hasil pengukuran Riskesdas 2007,

2. Data hasil pemeriksaan kimia klinis spesimen Biomedis Riskesdas 2007, usia 15 tahun ke atas. Riskesdas bidang Biomedis adalah subsampel 10% dari blok sensus perkotaan di 33 provinsi Indonesia sesuai Susenas Kor.
3. Isolat DNA dari sampel Biomedis Riskesdas 2007.

**Sampel Genetik:**

$$n = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Isolat DNA dari 960 kasus dislipidemia dan 960 kontrol (normal), usia 15 -97 tahun Ingin diketahui apakah gen pada kelompok dislipidemia memang berbeda dengan kelompok yang tidak dislipidemia.

**Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel**

**Kriteria inklusi:**

- a. Data hasil pemeriksaan kimia klinis dari spesimen biomedis responden usia  $\geq 15$  tahun.
- b. Isolat DNA responden usia  $>15$  tahun dengan volume  $\geq 50$  uL

**Kriteria Eksklusi**

- a. Sampel dengan data tidak lengkap.
- b. Isolat DNA yang rusak.

**7. Variabel terikat**

Kolesterol total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, Lp(a), Apo B

**Variabel bebas**

Umur, jenis kelamin, pendidikan, sosioekonomi, genetik, diet, aktivitas fisik, merokok/alcohol, riwayat penyakit yang pernah dan sedang diderita.

Genetik dan diet (pola, kuantitas dan kualitas makanan) dapat mempengaruhi kadar lipid (Kolesterol total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, Lp(a), Apo B)

## 8. Cara pengumpulan dan output data



## 9. Bahan dan Prosedur Kerja

### a. Penentuan Nilai Rujukan Normal Profil Lipid Nasional

Bahan:

Data yang dianalisis adalah data biomedis Riskesdas 2007 urban di 33 provinsi di Indonesia dengan variabel data kuesioner, data pengukuran dan data biomedis.

Cara Kerja:

Data kesehatan masyarakat dari kuesioner dan pengukuran serta data biomedis Riskesdas 2007 yang siap dianalisis diambil dari tim manajemen data Riskesdas 2007 Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan setelah dilengkapi *Data Transfer Agreement (DTA)*.

Dilakukan analisis penentuan nilai rujukan normal profil lipid

Syarat:

- Responden usia lebih dari 15 tahun
- Jawaban semua pertanyaan kuesioner Riskesdas 2007 adalah TIDAK untuk penyakit hipertensi, stroke, jantung, kencing manis, kanker.
- Hasil pengukuran tekanan darah normal (tekanan sistolik  $\leq 120$  mmHg dan tekanan diastolik  $\leq 80$  mmHg)
- Hasil pengukuran gula darah normal
- BMI normal
- Tidak obesitas sentral

Dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, umur 15- 24 tahun, 25-34 tahun, 35 - 44 tahun, 45 – 54 tahun dan  $\geq 50$  tahun, diambil semua data biomedis (Kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, Lp(a), ApoB)

Data diolah seluruhnya, masing-masing parameter profil lipid dihitung nilai rata-rata dan standar deviasi untuk menentukan nilai rentang rujukan normal profil lipid orang Indonesia berdasarkan jenis kelamin.

**b. Pemetaan faktor risiko Kardiovaskular** berdasarkan perilaku dan lingkungan berdasarkan provinsi. Proporsi / persentase dibagi 3 bagian : rendah, sedang, berat.

**c. Penentuan polimorfisme genetik SNPs responden berisiko penyakit jantung koroner dan stroke berdasarkan data Riskesdas 2007.**

Alat:

Penentuan genetik SNPs dilakukan menggunakan alat Illumina 384 SNPs yang dapat menentukan polimorfisme nukleotida tunggal sebanyak 48 variasi per sampel.

Bahan:

Tiap isolat DNA yang tersimpan dalam lab terpadu balitbangkes dibagi menjadi 3 tabung dengan tujuan agar peneliti yang lain yang akan menggunakan isolate DNA terjamin keamanannya. Isolat DNA dari subjek berisiko penyakit jantung koroner dan stroke (dislipidemia) vs non dislipidemia hasil Riskesdas 2007 diambil 1 tabung per subjek.

Alur pemeriksaan :

Langkah awal pemeriksaan genetik polimorfisme ini adalah menentukan Oligonucleotide Pool Array sesuai dengan kebutuhan penelitian. Rancangan variasi SNPs yang digunakan sesuai dengan biomarker tradisional (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, apoB, CRP, Lipoprotein PLA2), receptor LDL teroksidasi (TLR 2 dan 4), dan SNPs GPR35\_rs3749172 dan NOS3\_rs1800780 yang merupakan prediktor kalsifikasi pembuluh darah koroner, dengan jumlah 48 variasi. Berdasarkan pemilihan variasi SNPs yang akan diperiksa dilakukan pemesanan Oligonukleotida dan dibuat desain/penyusunan letak masing-masing nukleotida pada susunan bead tray yang akan digunakan.

Selanjutnya dilakukan uji coba optimasi prosedur kerja.

Pengolahan data hasil scanning untuk menganalisis hasil korelasi antar hasil masing-masing SNPs, dilakukan training bagi peneliti yang terlibat.

*Genotyping SNP*

Seleksi SNP dilakukan menggunakan public database (Ensembl, Celera, dbSNP build 123/126). Polimorfisme ditentukan sesuai karakteristik adanya perubahan dari sekuens protein fungsional, frekuensi alel minor >5%, rata-rata jarak antara SNP tiap 1 atau 2 kb. Untuk skrining kemungkinan adanya elemen regulator digunakan 5 kb *upstream* dan *downstream* dari gen.

Rancangan Oligo Pool Assay (Illumina) dilakukan sesuai protokol. Genotyping dilakukan menggunakan *BeadXpres System* dengan *VeraScan software* (Illumina).

#### **9. Analisis Data**

Analisis data menggunakan perangkat statistic SPSS versi 15 dengan memperhitungkan desain *Complex Sampling*.

Frekuensi polimorfisme ditentukan berdasarkan Hardy-Weinberg equilibrium, menggunakan HelixTree v4.4.1 (GoldenHelix Inc., Bozeman, MT, United States) dan Exemplar (Sapio Sciences, LLC, York, PA, United States). p-value dihitung berdasarkan table Chi-square.

#### **10. Pertimbangan Etik**

Riskesdas 2007 dalam pelaksanaannya telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, namun dalam penggunaan isolate DNA akan diminta kembali persetujuan Etik.

#### **11. Definisi Operasional**

Dislipidemia jika salah satu parameter lipid tidak normal

## V. HASIL PENELITIAN

### a. Nilai Normal

Dari 15.739 sampel usia 15 tahun atau lebih yang berasal dari Riskesdas tahun 2007, urban Indonesia, dilakukan seleksi sampel sesuai kriteria inklusi yaitu jawaban semua pertanyaan kuesioner Riskesdas 2007 adalah TIDAK untuk penyakit jantung, stroke, kanker, pada pengukuran tidak menderita hipertensi, tidak hyperglysemia, tidak obesitas sentral dan indeks massa tubuh normal. Didapat sejumlah 1728 - 2197 dengan kategori "sehat". Jumlah bervariasi karena tergantung dari jumlah tersedianya serum. Dilakukan analisis untuk mendapatkan nilai normal berdasarkan kelompok umur

**Tabel 1. Nilai Normal Usia 15 – 97 tahun**

no	Variabel	Usia (tahun)	X ± SD	95% CI	SE	Terendah	Tertinggi	Median	N
1	Cholesterol	15 – 97	186,9 ± 38,3	184,6 - 189,2	1,11	94	289	185	1054
		15 – 24	185,0 ± 38,65	181,8 - 188,2	1,63	94	289	182	557
		25 - 34	189,3 ± 37,5	161,3 - 165,9	1,16	102	292	165	297
		35 – 44	189,4 ± 38,8	184,7 - 193,3	2,1	96	277	187	145
		45 – 54	200,1 ± 45,7	182,0 - 194,8	3,2	109	311	186	42
		55 – 64	211,0 ± 3,5	185,8 - 214,3	7,0	206	216	198,5	6
		65+	163,0 ± 35,0	207,2 - 214,7	1,46	123	188	211,5	3
2	HDL	15–97	46,6 ± 12,12	45,9 - 47,3	0,37	16	78	46	1068
		15 – 24	46,5 ± 12,0	45,5 - 47,5	0,51	16	78	46	559
		25 - 34	46,3 ± 11,52	45,0 - 47,6	0,67	20	75	46	295
		35 – 44	48,0 ± 13,46	45,8 - 50,2	1,08	20	81	46	155
		45–54	41,4 ± 12,26	41,4 - 49,1	1,89	25	73	44	42
		55 – 64	46,6 ± 12,23	39,5 - 53,7	3,26	31	69	44,5	14
		65+	48,6 ± 13,05	16,2 - 81,0	7,53	34	59	53	3
3	LDL	15–97	115,7 ± 32,5	113,7 - 117,7	1,00	30	204	114	1057

		15 - 24	111,6 ± 30,72	109,0 - 114,2	1,31	30	197	108	549
		25 - 34	118,6 ± 32,73	114,8 - 122,3	1,89	44	204	117	298
		35 - 44	120,6 ± 33,78	115,1 - 126,0	2,75	40	202	121	150
		45 - 54	128,5 ± 43,23	115,2 - 141,8	6,5	33	234	119	43
		55 - 64	125,5 ± 32,26	106,8 - 144,1	8,62	85	188	125,5	14
		65+	120,0 ± 39,95	20,7 - 219,2	23,06	94	166	100	3
4	LpA	15-97	8,7 ± 5,8	8,3 - 9,1	0,20	0,5	24,8	7,5	858
		15 - 24	8,6 ± 5,9	8,1 - 9,2	0,27	0,5	24,8	7,8	449
		25 - 34	9,7 ± 6,9	8,9 - 10,6	0,44	0,5	28,5	8,0	244
		35 - 44	8,7 ± 5,8	7,7 - 9,7	0,51	0,5	23,5	7,6	130
		45 - 54	7,1 ± 4,2	5,5 - 8,6	0,74	1,0	18,0	6,5	32
		55 - 64	10,9 ± 12,05	3,2 - 18,5	3,47	0,5	41,6	6,05	12
		65+	34,6 ± 39,8	64,3 - 133,7	23,0	5,0	80,0	19,0	3
5	Apo B	15-97	74,2 ± 20,3	73,0 - 75,4	0,61	17	129	73,0	1094
		15 - 24	72,0 ± 19,4	70,4 - 73,6	0,81	15	127	71,0	573
		25 - 34	78,2 ± 23,5	75,6 - 80,8	1,33	28	178	75,0	311
		35 - 44	76,2 ± 22,3	72,6 - 79,7	1,77	22	132	74,0	158
		45 - 54	79,2 ± 21,2	72,8 - 85,7	3,2	29	121	76,5	44
		55 - 64	76,7 ± 28,9	60,0 - 93,4	7,7	20	124	79,5	14
		65+	62,3 ± 17,0	20,0 - 104,5	9,8	45,0	79	63,0	3

Tabel 1 menunjukkan nilai Normal rata-rata ± SD dari masing-masing variabel Cholesterol, LDL, HDL, Lp (A) dan Apo B. Terlihat nilai LDL lebih tinggi dari nilai rujukan *National Cholesterol Education Program (NCEP) -Adult Treatment Panel III (ATP III)* yang dipakai untuk menentukan dislipidemia.

b.Faktor Risiko

Tabel 2. Prevalensi Faktor Risiko Kurang Aktifitas Fisik, Kurang Sayur Buah, Perokok dan Alkohol pada Usia 10 Tahun ke Atas menurut Provinsi\*, Riskesdas 2007

PROPINSI	Kurang Aktifitas Fisik		Kurang Makan Buah dan Sayur		Perokok Aktif		Alkohol tiap hari 1 b/n	
	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok
	NAD	53,3		95,9		23		0,4
Sumatera Utara	52,1		94,4		23,3		4,4	
Sumatera Barat	54,8		97,8		25,7		0,7	
Riau	60,2		97,9		24,4		1,3	
Jambi	57,8		93,4		24,5		1,7	
Sumatera Selatan	48,1		96,9		25,4		2,1	
Bengkulu	40,1		92,1		29,5		1,8	
Lampung	45,3		87,7		28,8		1,4	
Bangka Belitung	46,4		96,6		24,6		2,5	
Kepulauan Riau	53,1		96,4		22,4		3,7	
DKI Jakarta	54,7		94,5		20,8		2,7	
Jawa Barat	52,4		96,4		26,6		1,3	
Jawa Tengah	44,2		92		24,3		1,1	
DI Yogyakarta	45,3		86,1		23,8		1,7	
Jawa Timur	44,7		90,6		24,3		1	
Banten	55,0		96,7		25,8		0,9	
Bali	44,6		96,2		20,1		4,6	
Nusa Tenggara Barat	48,8		92,6		25,2		1,2	
Nusa Tenggara Timur	27,3		94,2		22,2		13,5	
Kalimantan Barat	46,9		94,9		21,7		4,8	
Kalimantan Tengah	43,8		91,5		23,1		3,5	
Kalimantan Selatan	49,4		95,7		20,1		0,5	
Kalimantan Timur	61,7		91,8		21,4		1,7	
Sulawesi Utara	47,2		91,2		24,6		14,9	
Sulawesi Tengah	39,4		91,5		24,6		6,4	
Sulawesi Selatan	49,1		93,7		20,9		3,9	
Sulawesi Tenggara	47,6		92,9		19,8		5,8	
Gorontalo	47,3		83,5		27,1		10,7	
Sulawesi Barat	42,7		96,4		20,1		2,6	

Maluku	49,2		96,5		19,2		5
Maluku Utara	48,2		96,1		23,9		4,4
Papua Barat	50,4		91,3		19,5		4,9
Papua	43		89,7		22		4,4
Nilai tertinggi	61,7		97,9		29,5		14,9
Nilai terendah	27,3		83,5		19,2		0,4
Total rerata	11,466				3,4333		4,8333
	67		4,8		33		3
Gol 1 (resiko rendah)	27,3 - 38,8		83,5 - 88,3		19,2 - 22,6		0,4 - 5,2
Gol 2 (resiko sedang)	38,9 - 50,4		88,4 - 93,2		22,7 - 26,1		5,3 - 10,1
Gol 3 (resiko tinggi)	>50,4		>93,2		>26,1		>10,1

\*Urban dan rural. berdasar kuesioner

Provinsi yang resiko tinggi kurang aktifitas fisik serta kurang makan sayur buah yaitu NAD, Sumut, Sumbar, Riau, Jambi, Kepri, DKI Jakrta, Jabar dan Banten

Provinsi yang resiko tinggi kurang makan sayur buah serta minum alkohol tiap hari adalah NTT

**Tabel 3. Prevalensi Faktor Risiko Konsumsi Makanan Manis, Asin, Berlemak pada Usia 10 Tahun ke Atas menurut Provinsi\*, Riskesdas 2007**

PROPINSI	Konsumsi Makanan Manis		Konsumsi Makanan Asin		Konsumsi Makanan Berlemak	
	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok
NAD	69,1		22,1		15,6	
Sumatera Utara	71,1		21,4		6,5	
Sumatera Barat	55,6		8,1		8,6	
Riau	70,8		20,6		10,7	
Jambi	71		24,3		5,9	
Sumatera Selatan	79,1		41,6		8,7	
Bengkulu	58,6		24,7		18,5	
Lampung	67,6		24,4		6,5	
Bangka Belitung	61,5		8,5		5,2	

Kepulauan Riau	82,6		25,2		11,4	
DKI Jakarta	74,3		27,8		21,4	
Jawa Barat	58,9		54,9		23,6	
Jawa Tengah	65,3		27,6		23,8	
DI Yogyakarta	71,2		13,2		14,2	
Jawa Timur	59,4		30,7		15,7	
Banten	60,4		40,7		17,3	
Bali	44,7		14,8		15,4	
Nusa Tenggara Barat	47,2		18,1		7,5	
Nusa Tenggara Timur	50,1		13,6		4,3	
Kalimantan Barat	74		24,5		10,2	
Kalimantan Tengah	79,3		19,3		10,4	
Kalimantan Selatan	83,5		19,8		8,3	
Kalimantan Timur	79,9		27,4		9,7	
Sulawesi Utara	69,6		7,3		7,3	
Sulawesi Tengah	55,9		5,8		7	
Sulawesi Selatan	60,1		17,4		6,8	
Sulawesi Tenggara	64,8		14,8		7,1	
Gorontalo	63,6		11,7		25,8	
Sulawesi Barat	68,2		28,3		5	
Maluku	81		21,8		8,4	
Maluku Utara	76,3		19,2		16,8	
Papua Barat	76,5		19,3		19,9	
Papua	58,2		15,8		13,2	
Nilai tertinggi	83,5		54,9		25,8	
Nilai terendah	44,7		5,8		4,3	
Total rerata	12,933333		16,36667		7,166667	
Gol 1 (resiko rendah)	44.7 - 57.6		5.8 - 22.2		4.3 - 11.5	
Gol 2 (resiko sedang)	57.7-70.6		22.3 - 38.7		11.6 - 18.8	
Gol 3 (resiko tinggi)	>70.6		> 38.7		> 18.8	

\*Urban dan rural, berdasar kuesioner

Terlihat Provinsi yang resiko tinggi makan asin dan berlemak setiap hari satu kali atau lebih adalah Jawa Barat

Provinsi yang resiko tinggi makan manis dan berlemak setiap hari satu kali atau lebih adalah DKI dan Papua Barat

**Tabel 4. Penyakit Jantung dan Stroke pada Usia 15 Tahun ke Atas menurut Provinsi\*, Riskesdas 2007**

PROPINSI	Stroke		Jantung (D/G)	
	Prev. (0/00)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok
	NAD	16,6		12,6
Sumatera Utara	6,8		3	
Sumatera Barat	10,6		11,3	
Riau	5		7,7	
Jambi	6,1		5,1	
Sumatera Selatan	7,3		4,9	
Bengkulu	6,5		5,3	
Lampung	6,4		2,6	
Bangka Belitung	8,1		7,2	
Kepulauan Riau	14,9		7,7	
DKI Jakarta	12,5		8,1	
Jawa Barat	9,3		8,2	
Jawa Tengah	7,6		8,4	
DI Yogyakarta	8,4		7,3	
Jawa Timur	7,7		5,6	
Banten	7,2		5,8	
Bali	6,8		5,4	
Nusa Tenggara Barat	12,5		6,8	
Nusa Tenggara Timur	7,1		8,8	
Kalimantan Barat	5,5		4,4	
Kalimantan Tengah	6,8		6,4	
Kalimantan Selatan	9,8		8,1	
Kalimantan Timur	7		4,4	
Sulawesi Utara	10,4		8,2	
Sulawesi Tengah	10		11,8	
Sulawesi Selatan	7,4		9,4	
Sulawesi Tenggara	7,6		8,6	
Gorontalo	14,9		11	
Sulawesi Barat	5,3		7,8	
Maluku	4,6		5,7	
Maluku Utara	6,7		5,9	
Papua Barat	9,5		6,7	
Papua	3,8		4,3	
Nilai tertinggi	16,6		12,6	

Nilai terendah	3,8	2,6
Total rerata	4,26666667	3,33333333
Gol 1 (resiko rendah)	3.8 - 8.1	2.6 - 5.9
Gol 2 (resiko sedang)	8.2 - 12.5	6.0 - 9.3
Gol 3 (resiko tinggi)	>12.5	> 9.3

\*Urban dan rural, berdasar kuesioner

Penyakit Jantung dan Stroke tertinggi terdapat di NAD dan Gorontalo

Tabel 5. Faktor Risiko Obese dan Obesitas Sentral pada Usia 15 Tahun ke Atas menurut Provinsi\*\*, Riskesdas 2007

PROVINSI	FAKTOR RESIKO					
	BB-Lebih		Obese		Obesitas Sentral	
	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok
NAD	7,9		8,7		14,6	
Sumatera Utara	10,7		10,2		19,1	
Sumatera Barat	7,9		8,4		18,2	
Riau	9,3		9,4		15,4	
Jambi	7,1		7,6		11,9	
Sumatera Selatan	6,5		4,9		10	
Bengkulu	7,4		7,8		19,6	
Lampung	7,7		7,3		13,8	
Bangka Belitung	10,4		11,8		20,1	
Kepulauan Riau	11,2		11,6		19	
DKI Jakarta	11,9		15		27,9	
Jawa Barat	9,3		12,8		23,1	
Jawa Tengah	8		9		18,4	
DI Yogyakarta	8,5		10,2		18,4	
Jawa Timur	9,1		11,3		19	
Banten	8,1		8,5		19,2	
Bali	9,4		10		19,3	
Nusa Tenggara Barat	6,7		7,1		13,7	
Nusa Tenggara Timur	5,1		5,1		14,1	
Kalimantan Barat	6,6		6,4		15,8	
Kalimantan Tengah	7,5		7,7		16	
Kalimantan Selatan	7,8		8,9		17,5	
Kalimantan Timur	11,6		11,9		23,5	
Sulawesi Utara	14,1		19,1		31,5	
Sulawesi Tengah	9,2		11,5		22,1	

Sulawesi Selatan	7,9		8,4		21,4	
Sulawesi Tenggara	7,2		7,9		17,1	
Gorontalo	11,2		15,1		27	
Sulawesi Barat	7,3		7		15,9	
Maluku	7,2		9,4		15,6	
Maluku Utara	10,1		14,3		25	
Papua Barat	9,6		13,4		23,1	
Papua	9,7		12,7		27,2	
Nilai tertinggi	14,1		19,1		31,5	
Nilai terendah	5,1		4,9		10	
Total rerata	3		4,733333333		7,166666667	
Gol 1(resiko rendah)	5.1 - 8.1		4.9 - 9.6		10 - 17.2	
Gol 2(resiko sedang)	8.2 - 11.2		9.7 sd 14.3		17.3 - 24.4	
Gol 3 (resiko tinggi)	>11.2		> 14.3		> 24.4	

\*\* Urban dan Rural berdasarkan pengukuran

Provinsi berisiko tinggi ( warna merah) untuk obese dan obesitas sentral adalah DKI Jakarta dan Sulawesi Utara. Berisiko tinggi obesitas sentral adalah Gorontalo, Maluku Utara dan Papua.

Tabel 6. Faktor Risiko Hipertensi\*, Diabetes (D/G)\*, TGT\*\* dan DM\*\* pada Usia 15 tahun ke atas menurut Provinsi, Riskesdas 2007

PROPINSI	Hipertensi		Diabetes (D/G)		TGT		DM	
	Prev. (%)	Kelompok	Prev. (%)	Kelompok	Proporsi (%)	Kelompok	Proporsi (%)	Kelompok
NAD	30,2		1,7		12		8,5	
Sumatera Utara	26,3		0,8		11,3		5,3	
Sumatera Barat	31,2		1,2		8,9		4,1	
Riau	34		1,2		6,6		10,4	
Jambi	29,9		0,7		4		5,2	
Sumatera Selatan	31,5		0,5		7,3		3,4	
Bengkulu	25,1		0,5		6,6		3	
Lampung	24,1		0,4		6,3		6,2	
Bangka Belitung	37,2		1,2		8,2		8,6	
Kepulauan Riau	30,3		1,4		6,5		3,3	
DKI Jakarta	28,8		2,6		12,3		6,6	
Jawa Barat	29,4		1,3		7,8		4,2	
Jawa Tengah	37		1,3		13,1		7,8	
DI Yogyakarta	35,8		1,6		8,4		5,4	

Jawa Timur	37,4		1,3		11,6		6,8	
Banten	27,6		0,8		10,3		5,3	
Bali	29,1		1		9,1		3	
Nusa Tenggara Barat	32,4		1,4		5,4		4,1	
Nusa Tenggara Timur	28,1		1,2		4,9		1,8	
Kalimantan Barat	29,8		0,8		12,3		11,1	
Kalimantan Tengah	33,6		0,9		8,2		3,2	
Kalimantan Selatan	39,6		1		14,7		5	
Kalimantan Timur	31,3		1,3		10,2		6	
Sulawesi Utara	31,2		1,6		17,3		8,1	
Sulawesi Tengah	36,6		1,6		9,1		4,5	
Sulawesi Selatan	29		0,8		10,5		4,6	
Sulawesi Tenggara	31,6		1		8		3,8	
Gorontalo	31,5		1,3		7,7		7,7	
Sulawesi Barat	33,9		0,8		17,6		3,7	
Maluku	29,3		0,5		10,3		4,8	
Maluku Utara	28,4		0,9		9,9		11,1	
Papua Barat	20,1		1,4		21,8		5,5	
Papua	22		0,8		6,7		1,7	
Nilai tertinggi	39,6		2,6		21,8		11,1	
Nilai terendah	20,1		0,4		4		1,7	
Total rerata	6,5		0,733333 33		5,933333 33		3,133333 33	
Gol 1 (resiko rendah)	20,1 - 26,6		0,4 - 1,1		4 - 9,9		1,7 - 4,8	
Gol 2 (resiko sedang)	26,7 - 33,2		1,2 - 1,9		10 - 15,9		4,9 - 8,0	
Gol 3 (resiko tinggi)	>33,2		> 1,9		> 15,9		> 8,0	

\*Urban dan rural : untuk Hipertensi berdasar pengukuran, Diabetes (D/G) berdasar pertanyaan tentang diagnosa tenaga medis dan gejala klinis berdasar kuesioner.

\*\* Urban: TGT dan DM pengukuran Glukosa darah 2 jam beban glukosa.

Hipertensi tinggi di urban dan desa disertai proporsi DM di urban tinggi terdapat di Riau dan Bangka Belitung



rendah	29,7		60		23,4		18		6,3
rata	8,9666		7,6		11,6666		6,8666		7,73333
(resiko	29,7 -		60 - 67,6		23,4 -		18 - 24,8		6,3 - 14,0
(resiko	38,8 -		67,7 -		35,1 -		24,9 -		14,1 -
	47,6		75,3		46,7		31,7		21,8
(resiko	>47,6		>75,3		>46,7		>31,7		>21,8

Provinsi berisiko tinggi ( warna merah) untuk LDL tinggi disertai Apo B tinggi terdapat di Bangka Belitung, DI Jogjakarta, Kalimantan Barat dan Kalimantan Selatan.

### c. Single Nucleotida Polimorphisms (SNPs) pada Dislipidemia

#### 1. Penelusuran 48 Single Nucleotide Polymorphisms

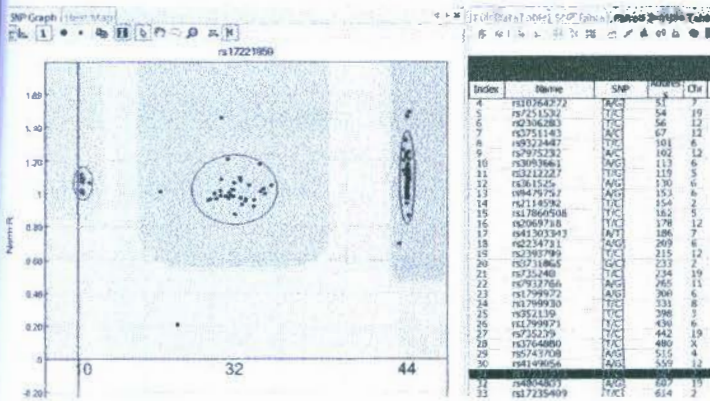
Telah dilakukan penelusuran artikel terbaru untuk mendapatkan single nucleotide polymorphisms yang berhubungan dengan kerentanan terhadap dyslipidemia.

Gene_Symbol	rs number	Referensi artikel
ABCA1	rs2230805	Common ABCA1 variants, HDL levels, and cellular cholesterol efflux in subjects with familial low HDL-Paavonen
ABCA1	rs2230806	Common ABCA1 variants, HDL levels, and cellular cholesterol efflux in subjects with familial low HDL-Paavonen
ABCA1	rs2297409	Common ABCA1 variants, HDL levels, and cellular cholesterol efflux in subjects with familial low HDL-Paavonen
ADIPOQ	rs6773957	Common Variants in the Adiponectin Gene (ADIPOQ) Associated With Plasma Adiponectin Levels, Type 2 Diabetes, and Diabetes-Related Study-Siitonen
ADIPOQ/RFC4	rs17300539	Common Variants in the Adiponectin Gene (ADIPOQ) Associated With Plasma Adiponectin Levels, Type 2 Diabetes, and Diabetes-Related Study-Siitonen
ADIPOR2	rs16928751	Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with type 2 diabetes
ADIPOR2	rs9805042	Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with type 2 diabetes
APOA2/TOMM40L	rs3829793	Candidate genetic analysis of plasma high-density lipoprotein-cholesterol and severity of coronary atherosclerosis-Chen
APOA2/TOMM40L	rs3813627	Candidate genetic analysis of plasma high-density lipoprotein-cholesterol and severity of coronary atherosclerosis-Chen
APOA5	rs651821	DNA Polymorphisms and Haplotypes of Apolipoprotein A5's Attribution to the Plasma Triglyceride Levels in Koreans-Choi
APOA5	rs2266788	DNA Polymorphisms and Haplotypes of Apolipoprotein A5's Attribution to the Plasma Triglyceride Levels in Koreans-Choi
APOA5	rs3135506	Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA gene study
APOB	rs531819	Common and Rare Alleles in Apolipoprotein B Contribute to Plasma Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the General Population
APOB	rs10199768	Common and Rare Alleles in Apolipoprotein B Contribute to Plasma Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the General Population
APOB	rs3791980	Common and Rare Alleles in Apolipoprotein B Contribute to Plasma Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the General Population
APOB	rs12713559	x
APOB	rs5742904	Multi-Ethnic Analysis of Lipid-Associated Loci: The NHLBI
APOB/LOC100129278	rs934197	CARe Project - Musunuru
APOC1/LOC100129500	rs4420638	Multiple genetic determinants of plasma lipid levels in Caribbean Hispanics-Liao
BBS1	rs2298806	On Jim Watson's APOE status: genetic information is hard to hide
BBS1	rs1791686	Bardet-Biedl Syndrome Gene Variants Are Associated With Both Childhood and Adult Common Obesity in French-Benzinou
BBS2	rs4784675	Bardet-Biedl Syndrome Gene Variants Are Associated With Both Childhood and Adult Common Obesity in French-Benzinou

BCL2L14/LRP6	rs2417086	Common genetic variation within the Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 and late-onset Alzheimer's disease-Ferrari;
FAM65C	rs914458	Analysis of common PTPN1 gene variants in type 2 diabetes, obesity and associated phenotypes in the French population-Cheyssac
FTO	rs9939609	A common variant in the FTO gene is associated with BMI and predisposes to childhood and adult obesity-Frayling
FTO	rs1121980	Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity-Dina
FTO	rs8050136	FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis-Peng
FTO	rs6499640	Geographic differences in allele frequencies of susceptibility SNPs for cardiovascular disease-Ding
LOC100129278/APOB	rs512535	Prediction of the metabolic syndrome status based on dietary and genetic parameters, using Random Forest-de Edelenyi
LOC100129500	rs7412	Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey-Chang
LOC100129500	rs429358	Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey-Chang
LRP6	rs10743980	Lack of association of LRP5 and LRP6 polymorphisms with type 2 diabetes melitus in the Japanese Population-Zenibayashi
LRP6/MANSC1	rs7136900	x
MKKS	rs6108572	Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians-Benzinou
MKKS	rs221667	Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians-Benzinou
NPY5R	rs11100493	Association of Neuropeptide Y Receptor Y5 Polymorphisms with Dyslipidemia in Mexican Americans-Coletta
NPY5R	rs12501691	Association of Neuropeptide Y Receptor Y5 Polymorphisms with Dyslipidemia in Mexican Americans-Coletta
NPY5R	rs11100494	Association of Neuropeptide Y Receptor Y5 Polymorphisms with Dyslipidemia in Mexican Americans-Coletta
PRKAG3	rs692243	Role of AMP-activated protein kinase gamma 3 genetic variability in glucose and lipid metabolism in non-diabetic whites-Weyrich
PRKAG3	rs6436094	Role of AMP-activated protein kinase gamma 3 genetic variability in glucose and lipid metabolism in non-diabetic whites-Weyrich
PTPN1	rs941798	Analysis of common PTPN1 gene variants in type 2 diabetes, obesity and associated phenotypes in the French population-Cheyssac
PTPN1	rs2426159	Analysis of common PTPN1 gene variants in type 2 diabetes, obesity and associated phenotypes in the French population-Cheyssac
RFC4/ADIPOQ	rs822387	Common Variants in the Adiponectin Gene (ADIPOQ) Associated With Plasma Adiponectin Levels, Type 2 Diabetes, and Diabetes-Related
TCF7L2	rs7903146	TCF7L2 SNPs, cardiovascular disease, and all-cause mortality: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study-Bielinski
TCF7L2	rs12255372	Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (
UNKNOWN/APOA1	rs670	Polymorphism in apoA1 Influences High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels but Is Not a Major Risk Factor of Alzheimer's Disease-Sm
USF1	rs3737787	USF1 Contributes to High Serum Lipid Levels in Dutch FCHL Families and U.S. Whites With Coronary Artery Disease-Lee
USF1	rs2073658	Familial Combined Hyperlipidemia in Mexicans-Vazquez

## 2. Optimasi alat pengukur konsentrasi DNA

Menurut rekomendasi alat BeadsXpress Illumina diharapkan konsentrasi DNA yang diperiksa adalah 50ng/ml dengan menggunakan alat fluoresens yang mengukur kadar double helix DNA yang utuh. Karena alat pengukur konsentrasi DNA dengan fluoresens tidak dimiliki oleh Balitbangkes, maka dilakukan dengan menggunakan alat NanoDrop (thermo). Sebanyak 1920 sampel diukur dengan NanoDrop dan dijalankan di mesin BeadsXpress Illumina. Hasilnya menunjukkan kualitas genotipe yang baik, sehingga pengukuran konsentrasi DNA dengan NanoDrop dapat dilakukan.



Gambar 4. Distribusi single nucleotide polymorphism (SNP) gen NRAMP1 rs 17221959

Konsentrasi DNA dari Sampel diukur dengan menggunakan alat ukur nanodrop

### 3. Pemeriksaan genotipe 48 SNP dyslipidemia

Dari 15.739 sampel yang berasal dari Riskesdas tahun 2007, daerah urban Indonesia, diseleksi sampel yang mempunyai semua variabel lipid yaitu 10.658 sampel. Dipilih daerah yang jumlah penduduknya banyak menderita dislipidemia. Seleksi sampel selanjutnya dipilih secara acak sederhana (kasus dislipidemia 960 dan non dislipidemia 960). Sampel-sampel tersebut diisolasi DNA nya, konsentrasi diukur dengan NanoDrop. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian dihubungkan dengan kerentanannya terhadap dislipidemia.

#### Cara memilih sampel

Dari 10.658 sampel dilakukan pemilihan provinsi berdasarkan jumlah sampel di provinsi tersebut yang banyak menderita dislipidemia. Pemilihan bukan berdasarkan proporsi mengingat yang penting dapat diikuti pohon keluarga. Daerah terpilih sbb: DKI 764 sampel, Jabar 1196 sampel, Jateng: 1332 sampel, Jatim 1834 sampel, Sumut 659 sampel, Sumbar 290 sampel dan Bali 365 sampel.

DKI dislipidemia 616 dan non lipidemia 74, Jabar dislipidemia 1082 dan non lipid 114, Jateng dislipidemia 1183 dan non lipidemia 149, Jatim dislipidemia 1596 dan non lipidemia 238, Sumut dislipidemia 572 dan non lipidemia 87, Sumbar dislipidemia 247 dan non lipidemia 43, Bali dislipidemia 315 dan non lipidemia 50

Jadi untuk mengetahui hubungan antara SNPs dan lipid darah di masyarakat urban Indonesia. dilakukan pada klaster (jumlah sampel) yang terbanyak dyslipidemia Semua DNA variabel lipid yang telah terpilih yang telah diekstraksi sebelumnya diperiksa genotipe nya di Unpad Bandung. Hasil studi literatur menunjukkan SNPs dari rs531819 dan rs3791980 dari Apo B berhubungan dengan serum LDL level. Subjects dengan rs531819 CC genotype mempunyai serum LDL terendah. Dan serum

LDL tertinggi dengan rs3791980 TT genotype. Allele menunjukkan APOB rs531819 (OR: 2.2 [1.5-3.2], p=0.0001) and CD36 rs3791980 (OR: 3.7 [1.9-7.0], p=0.0002).

Hanya APOB rs5742904 T variant allele dihubungkan dengan meningkatnya LDL cholesterol levels (>160mg/dL).

Pada HDL terdapat 3.9% and LDL 3.3% yang mempunyai allele yang berbeda.

rs2230805 memprediksi HDL, sementara rs2417086 memprediksi LDL, didapatkan 2 lokus, chromosome 1p9,0 yang mengandung rs2230805.

Tiga variant yang terdiri dari rs2230805, rs2230806, rs2297409 menunjukkan bukti yang kuat hubungan dengan HDL. dan dua variant rs531819, rs10199768

menunjukkan hubungan yang kuat dengan LDL-C. Hasil pemeriksaan SNPs di Unpad Bandung saat ini sedang dilakukan.



## VI. PEMBAHASAN

Nilai normal Cholesterol didapatkan  $186,9 \pm 38,3$  mg/dl. Nilai ini didapat lebih tinggi dari nilai *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) yaitu  $< 200$  mg/dl. Demikian juga nilai LDL sebesar  $115,7 \pm 32,5$  mg/dl, menurut NCEP III  $< 100$  mg/dl. Nilai Cholesterol dan LDL yang didapat lebih tinggi berkemungkinan waktu penyimpanan serum yang  $> 1$  tahun, sehingga dapat terganggu osmolalitas dan stabilitas.<sup>16</sup> Nilai normal HDL sebesar  $46,6 \pm 12,12$ , Lp(A) sebesar  $8,7 \pm 5,8$  dan ApoB sebesar  $74,2 \pm 20,3$  sesuai dengan NCEP III.

Pada laporan ini wilayah provinsi faktor risiko kardiovaskular dan stroke dibagi atas 3 bagian yaitu risiko rendah, risiko sedang dan risiko tinggi (1/3 bagian tertinggi). Yang berisiko tinggi perlu mendapat prioritas intervensi yang khusus. Kurang makan sayur buah merupakan faktor risiko yang hampir menyeluruh terdapat pada semua provinsi. Dalam hal ini perlu dilakukan penyuluhan kepada masyarakat tentang akibat makanan yang kurang serat. Faktor risiko hipertensi dengan risiko tinggi (prevalensi  $>33,2\%$ ) didapat di daerah Riau, Babel, Jateng, Jatim, DI Jogjakarta, Kalteng, KalSel, SulTeng, SulBar, hal ini perlu mendapat perhatian khusus mengingat dampak komplikasi yang terjadi akibat hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan dengan melakukan gaya hidup yang sehat dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan stroke. Perlu kiranya diantisipasi untuk membuat program gaya hidup sehat sejak usia muda dengan mengatur jumlah dan jenis makanan sesuai kebutuhan diet berimbang, hindari rokok dan alkohol dan meningkatkan aktivitas fisik.

Apo B dengan LDL tinggi merupakan faktor risiko kardiovaskular. SNPs dari rs3791980 berhubungan dengan serum LDL level tinggi yaitu dengan rs3791980 TT (pemanisan bisa ralat)

genotype. Dengan diketahuinya genotyping diharapkan model intervensi terapi obat dan gizi untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan.<sup>17</sup>

## **VII. KESIMPULAN DAN SARAN**

Nilai harga normal berdasar kelompok umur hampir sama

Untuk nilai normal Cholesterol dan LDL didapat hasil sedikit lebih tinggi dari nilai rujukan NCEP ATP III, namun untuk nilai HDL, Lp(A) dan ApoB didapatkan hasil yang sama.

Faktor risiko kardiovaskular cukup tinggi di Indonesia

Penggunaan alat Nano drop dapat mengukur konsentrasi DNA dengan benar.

Studi menunjukkan APOB dari rs3791980TT genotype adalah faktor risiko untuk dislipidemia and tingginya level LDL

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Bapak Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Bapak Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran Bandung dan Kepala Laboratorium Unit Penelitian Kesehatan Unpad Bandung beserta Staf yang telah mengijinkan dan mendukung pelaksanaan penelitian ini. Juga terima kasih kami ucapkan kepada tim management data Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan yang telah menyediakan data yang diperlukan dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

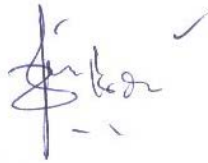
1. Laporan Hasil RISKESDAS Indonesia Tahun 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. CV Kiat Nusa. 2008.
2. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, *et.al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. *American Heart Journal*, 2000; 139: 272-81.
3. Silbershatz H, Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, *et.al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*.1998; 97:1837-1847.
4. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, *et.al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
5. Black HR. Cardiovascular Risk Factors. In: Yale University School of Medicine Heart Book.2008, p23-35.
6. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year
7. Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119;3078-84.
8. Chambless LE, Heiss G, Shahar E, Earp MJ, Toole J. Prediction of Ischemic Stroke Risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160:259-69.
9. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.
10. Carolina A. B. Luc B., Dirk R., Edith J.M. The prevalence of hypercholesterolemia in the Netherlands. *European Journal of Public Health*. 1995; 5: 210-216
11. Homma Y. Predictors of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:265-70.
12. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, *et.al.* Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3403-3410.
13. Kannel WB. Framingham Study Insights on Diabetes and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2011;57:338-339.
14. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, *et.al.* Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: The Framingham Study. *Stroke*. 2001;32:2575-2579
15. Rodrigues AC, Sobrino B, Genvigir FDV, Willrich MAV, Arazi SS *et all.* Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2012; 12: 16-28
16. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Laporan Riskesdas Tahun 2007 Bidang Biomedis.
17. Chang MH, Yesupriya A, Ned RM, Mueller PW, Dowling NF. Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC medical genetics*. 2010;11:62. Epub 2010/04/22.

**Persetujuan Atasan**

Jakarta, Januari 2013

Mengetahui,

**Kepala Bidang Teknologi  
Dasar Kesehatan**



DR. Vivi Lisdawati, MSi., Apt.  
NIP 196811181996032001

**Ketua Pelaksana**



DR. Laurentia M, dr., SpGK  
NIP. 195502021983122001

**Ketua Panitia Pembina Ilmiah  
Pusat Biomedis dan  
Teknologi Dasar Kesehatan**



Dr. drg. Magdarina D.A, MSc  
NIP 195012061984022001

**Kepala  
Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan**



Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt  
NIP. 196211191988031001