

LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN FAKULTAS (PUF)

**Hubungan Status Cyanocobalamin Dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit
Kardiovaskular Pada Pasien DM Kelompok Putewa Jakarta Timur**

TIM PENELITIAN

dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.	(0326128703)	Ketua
Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.	(0320068702)	Anggota
dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO.	(0325108303)	Anggota
dr. Yudhisman Imran, Sp.N.	(0314018404)	Anggota
DELIA AINNAYA	030001900036	Anggota



KEDOKTERAN
Fakultas Kedokteran
UNIVERSITAS TRISAKTI
2022/2023



UNIVERSITAS TRISAKTI

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

Jl. Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat 11440, Indonesia

Telp. 021-5663232 (hunting), ext. 8141, 8161, Fax. 021-5684021

<http://lppm.trisakti.ac.id/>

lppm@trisakti.ac.id

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN TAHUN AKADEMIK 2022/2023 0295/PUF/FK/2022-2023

1. **Judul Penelitian** : Hubungan Status Cyanocobalamin Dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit Kardiovaskular Pada Pasien DM Kelompok Putewa Jakarta Timur
2. **Skema Penelitian** : Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
3. **Ketua Tim Pengusul**
 - a. Nama : dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.
 - b. NIDN : 0326128703
 - c. Jabatan/Golongan : Asisten Ahli/III-B
 - d. Program Studi : KEDOKTERAN
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Trisakti
 - f. Bidang Keahlian : Fisiologi Kedokteran
Jalan Mawar Merah 5, No.104 - Malaka Jaya - Duren Sawit - Jakarta Timur - 13460
 - g. Alamat Kantor/Telp/Fak/surel : 0218609467
inge.mustika@trisakti.ac.id
4. **Anggota Tim Pengusul**
 - a. Jumlah anggota : Dosen 3 orang
 - b. Nama Anggota 1/bidang keahlian : Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes./Fisiologi
 - c. Nama Anggota 2/bidang keahlian : dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO./Kedokteran Umum - Biomedik
 - d. Nama Anggota 3/bidang keahlian : dr. Yudhisman Imran, Sp.N./Neurologi
 - e. Jumlah mahasiswa yang terlibat : 1 orang
 - f. Jumlah alumni yang terlibat : 0 orang
 - g. Jumlah laboran/admin : 0 orang
5. **Waktu Penelitian**
 - Bulan/Tahun Mulai : Oktober 2022
 - Bulan/Tahun Selesai : Agustus 2023
6. **Luaran yang dihasilkan**
 - Hak Kekayaan Intelektual
 - Publikasi di Jurnal
7. **Biaya Total** : Rp100.000.000,-
(Seratus Juta)

Dekan



Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.O.G., Subsp. Obginsos.
NIDN: 0027056202

Jakarta, 27 Juli 2023

Ketua Tim Pengusul



dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.
NIDN: 0326128703

Direktur



Prof. Dr. Ir. Astri Rinanti, S.Si., M.T.
NIDN: 0308097001

IDENTITAS PENELITIAN

Skema Penelitian	: Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
Judul Penelitian	: Hubungan Status Cyanocobalamin Dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit Kardiovaskular Pada Pasien DM Kelompok Putewa Jakarta Timur
Fokus Penelitian	: Green Healthy Life
Rumpun Penelitian	: Obat, Suplemen & Produk Biologi
Mata Kuliah yang terkait	: fisiologi jantung
Topik Pengabdian kepada Masyarakat yang terkait	: Penyuluhan Manfaat vitamin B12 terhadap kesehatan jan

Tim Peneliti

Peneliti	NIK/ NIM	Posisi	Status	Program Studi	Fakultas
dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.	31750766 12870003	Ketua	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.	16710760 06870020	Anggota	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO.	3427	Anggota	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Yudhisman Imran, Sp.N.	3283	Anggota	Dosen Trisakti	PROFESI DOKTER	FK
DELIA AINNAYA	03000190 0036	Anggota	Mahasiswa Trisakti	KEDOKT ERAN	FK

Lokasi dan atau Tempat Penelitian	: KLINIK PUTEWA Jl. Nusa Indah No.17H, RT.12/RW.3, Malaka Jaya, Kec. Duren Sawit, Kota Jakarta Timur, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 13460, Malaka Jaya, Duren Sawit, Jakarta Timur, Dki Jakarta
Masa Penelitian	
Mulai	: Oktober 2022
Berakhir	: Agustus 2023
Dana diusulkan	: Rp100.000.000,-
Sumber Pendanaan	: 5.2.03.8.01
Target Kesiapterapan Teknologi	: TKT 2
Produk Inovasi	:
Luaran	: Hak Kekayaan Intelektual Publikasi di Jurnal

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Identitas Penelitian	iii
DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR TABEL.....	2
DAFTAR GAMBAR.....	3
RINGKASAN PENELITIAN.....	4
BAB 1. PENDAHULUAN	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	10
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	13
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	20
DAFTAR PUSTAKA	20
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN	24
LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN.....	26

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Tekanan Darah Responden	14
Tabel 2. Hasil Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik	14
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Darah	14
Tabel 4. Hasil Kategori Diabetes Mellitus Berdasarkan Kadar HbA1C	15
Tabel 5. Risiko Penyakit Kardiovaskular Berdasarkan Hasil hs-CRP	15
Tabel 6. Kategori Fungsi Tiroid berdasarkan kadar FT3, FT4 dan TSH	16
Tabel 7. Hubungan antara kategori DM dengan tekanan sistolik dan tekanan diastolik	16
Tabel 8. Hubungan antara Diabetes Mellitus dengan Risiko Penyakit Kardiovaskular.....	17
Tabel 9. Hubungan Diabetes Melitus dengan gangguan tiroid.....	17

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin Responden	13
Gambar 2. Distribusi Usia Responden.....	13

RINGKASAN PENELITIAN

Latar belakang : Defisiensi cobalamin meningkatkan homosistein plasma yang merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner. Pada populasi diabetes melitus (DM) risiko terjadinya gangguan kardiovaskular lebih besar daripada populasi sehat. Kondisi defisiensi cobalamin akan semakin meningkatkan resiko gangguan kardiovaskular. Selain itu penderita diabetes melitus tipe 2 juga lebih rentan mengalami gangguan tiroid. Perlu studi lebih lanjut untuk melihat hubungan cobalamin plasma pada pasien DM dengan parameter fungsi tiroid dan kardiovaskuler. Penyakit jantung koroner berperan besar dalam mortalitas, morbiditas, disabilitas, dan biaya pelayanan kesehatan, dimana beban tersebut akan terus meningkat sesuai pertumbuhan penduduk dan meningkatnya angka harapan hidup. **Tujuan penelitian :** Penelitian ini bertujuan melihat hubungan cobalamin plasma pada pasien DM dengan parameter fungsi tiroid dan kardiovaskuler. **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel penelitian sebanyak 59 responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan HbA1c sebagai parameter diabetes melitus dan hs-CRP serta Nt-ProBNP sebagai penanda risiko kardiovaskular menggunakan teknik ELISA. **Hasil :** Sebanyak 57,7 % responden memiliki tekanan darah tinggi. Rerata Kadar cyanocobalamin normal. Berdasarkan kadar FT3, FT4 dan TSH, Rerata fungsi tiroid responden normal. Berdasarkan hasil kadar hs-CRP (mg/dL), sebanyak 28,8 % memiliki resiko tinggi dan 10,2% mengalami inflamasi akut, sedangkan hampir setengah nya (47,5%) memiliki resiko rata – rata. Hasil rerata kadar NT-Pro BNP dalam batas normal yaitu 13,23 ng/ml. Hasil uji statistik menunjukan nilai p-value antara HbA1C dan hs-CRP sebesar 0,026, hubungan HbA1C dengan Nt-Pro BNP diperoleh nilai p-value sebesar 0,275. Uji korelasi kadar cyanocobalamin dengan fungsi tiroid $p=0.2776$. uji korelasi kadar cyanocobalamin dengan resiko penyakit kardiovaskular $p=0.623$ **Kesimpulan :** adanya hubungan yang signifikan antara HbA1C sebagai parameter diabetes melitus dengan kadar hs-CRP sebagai parameter kerusakan jantung.tidak ada hubungan signifikan kadar cyanocobalamin dengan fungsi tiroid. Tidak ada hubungan signifikan cyanocobalamin dengan resiko penyakit kardiovaskular.

Kata Kunci :

Cardiovascular disease, Cyanocobalamin, Diabetes mellitus, Fungsi Tiroid, hs-CRP, Nt-Pro BNP

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner berperan besar dalam mortalitas, morbiditas, disabilitas, dan biaya pelayanan kesehatan, di mana beban tersebut akan terus meningkat sesuai pertumbuhan penduduk dan meningkatnya angka harapan hidup. Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia (2013) sebesar 0,5%. WHO memperkirakan kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 17,5% dari total kematian di Indonesia [1]. Permasalahan menjadi lebih kompleks karena Penyakit Kardiovaskular paling sering menyerang kelompok usia produktif, sehingga mortalitas dan morbiditasnya menyebabkan beban ekonomi dan sosial terhadap masyarakat.

Salah satu faktor risiko klasik penyakit jantung yang sering menjadi perhatian adalah penyakit diabetes melitus. Dari beberapa pustaka ditemukan fenomena gangguan tiroid pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular. Penderita diabetes melitus tipe 2 lebih rentan mengalami gangguan tiroid. Banyak pasien diabetes menunjukkan ciri-ciri disfungsi tiroid selama periode waktu tertentu [1]. Resistensi insulin memainkan peran penting dalam perkembangan hipotiroidisme pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Hipotiroidisme pada pasien diabetes dapat menyebabkan meningkatnya resiko penyakit kardiovaskular dan dyslipidemia. Oleh karena itu, perlu untuk mengenali dan mengobati hipotiroidisme pada pasien diabetes untuk mencegah memburuknya komplikasi diabetes.[3]

Penelitian pada hewan coba sebelumnya menunjukkan adanya resiko penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan homosistein darah dan peningkatan mediator inflamasi Hs-CRP. Untuk Hipotiroidisme dapat didiagnosis dengan bantuan tes darah sederhana yang dilakukan di laboratorium. Pemeriksaan TSH, FT3 dan FT4 lazim digunakan untuk mengetahui fungsi tiroid pasien. Kondisi glikemik pasien diabetes dapat diperiksa gula darah sewaktu, gula darah puasa dan HbA1C. Pengobatan dini disfungsi tiroid pada pasien diabetes dan deteksi kadar cyanocobalamin darah diharapkan akan membantu menormalkan status glikemik dan mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular yang berdampak lebih buruk untuk kesehatan pasien.

1.2. Perumusan Masalah

1. Bagaimana Status Cyanocobalamin pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2
2. Bagaimana fungsi tiroid pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2
3. Bagaimana Kadar hs-CRP pada penderita diabetes mellitus tipe 2
4. Bagaimana Kadar NT-pro BNP pada penderita diabetes mellitus tipe 2

5. Bagaimana Hubungan Dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit Kardiovaskular Pada Pasien diabetes mellitus tipe 2

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui Status Cyanocobalamin pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2
2. Untuk mengetahui fungsi tiroid pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2
3. Untuk mengetahui Kadar hs-CRP pada penderita diabetes mellitus tipe 2
4. Untuk mengetahui Kadar NT-pro BNP pada penderita diabetes mellitus tipe 2
5. Untuk mengetahui Hubungan Dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit Kardiovaskular Pada Pasien diabetes mellitus tipe 2

1.4. Batasan Penelitian

2. Penelitian ini terbatas pada Populasi Grup Prolanis Putewa Jakarta Timur

2.1. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian mendukung tema penelitian topik fisiologi Jantung dan resiko penyakit jantung yang telah dilakukan sebelumnya

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Disfungsi Tiroid Pada Diabetes Melitus Tipe 2

Prevalensi disfungsi tiroid lebih besar pada pasien diabetes dibandingkan dengan populasi umum.¹⁻³ Prevalensi disfungsi tiroid pada populasi umum adalah sekitar 6,6-13,4%, sedangkan pada populasi diabetes sekitar 10-24%.¹ Studi menemukan bahwa hipotiroidisme subklinis adalah penyebab disfungsi tiroid yang paling umum pada populasi diabetes. Studi dari Pasupathi dkk⁴ menemukan bahwa prevalensi hipotiroidisme dan hipertiroidisme pada pasien diabetes masing-masing mencapai 28% dan 17%. Studi dan beberapa organisasi merekomendasikan tes skrining tiroid untuk pasien diabetes. Hubungan antara disfungsi tiroid terutama hipotiroidisme dan diabetes mellitus tipe-1 sudah mapan karena mekanisme autoimun pada diabetes tipe-1 berkorelasi dengan autoimunitas tiroid.^{5,6} Sementara itu, penjelasan tentang korelasi antara diabetes tipe 2 dan disfungsi tiroid tidak jelas karena mekanismenya sangat kompleks dan melibatkan banyak variabel seperti sintesis hormon pelepas tirotropin (TRH), ritme sirkadian hormon perangsang tiroid (TSH), resistensi insulin, autoimunitas, dan penggunaan metformin.^{7,8} Adanya disfungsi tiroid pada pasien diabetes mellitus tipe 2 akan memperburuk komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup.⁷ Mendeteksi disfungsi tiroid pada pasien diabetes mellitus tipe 2 akan menginformasikan dokter untuk memberikan pengobatan yang optimal. pengobatan untuk kondisi metabolik karena kondisi tiroid seperti hipotiroidisme akan meningkatkan pencapaian target glikemik dan penyakit penyerta lainnya.⁹ Meskipun disfungsi tiroid pada populasi diabetes telah dipelajari oleh banyak peneliti di seluruh dunia, sampai saat ini, belum ada penelitian tentang disfungsi tiroid pada pasien diabetes mellitus tipe-2 di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi dan karakteristik disfungsi tiroid pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Semoga penelitian ini akan melengkapi database disfungsi tiroid pada populasi yang berbeda di seluruh dunia

2.2 Pengaruh Disfungsi Tiroid Terhadap Resiko Kardiovaskular Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Pasien dengan diabetes dibandingkan dengan individu nondiabetes menanggung hingga enam kali lipat lebih tinggi risiko jantung koroner di masa depan setara dengan pasien non diabetes. Resiko yang ditemukan pada pasien diabetes dikaitkan dengan prevalensi faktor risiko penyakit

kardiovaskular (CVD) lainnya seperti obesitas, dislipidemia, dan hipertensi. Kondisi gangguan tiroid merupakan gangguan endokrin kedua yang paling umum terjadi pada orang dewasa [9]. Kejadian diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dengan gangguan tiroid dapat lebih meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK), yang merupakan resiko yang terkait dengan (DMT2) [10]. Seperti DMT2, gangguan tiroid dapat memiliki efek merusak pada system kardiovaskular. Tirotoksikosis menyebabkan keadaan hiperdinamik dengan peningkatan denyut jantung, kontraktilitas ventrikel kiri, dan hipertensi sistolik dan mungkin juga diperumit oleh fibrilasi atrium [11, 12]. Sebaliknya, hipotiroidisme dapat meningkatkan risiko PJK melalui beberapa interaksi dengan indeks seperti dislipidemia dan hipertensi [13-16]. Mengidentifikasi resiko PJK pada pasien DMT2 dengan disfungsi tiroid akan bermanfaat pada akhirnya karena bukti menunjukkan manfaat menguntungkan terjadi pada pasien yang mendapat terapi agresif dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular [17]

2.3. Parameter Inflamasi Terhadap Resiko Penyakit Kardiovaskular

Peradangan memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular [7]. Peradangan adalah respons alami terhadap sel cedera dan penting untuk penyembuhan dan perbaikan jaringan. Namun, respons inflamasi yang tidak memadai atau berlebihan dapat menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi. Pada fase akut respon, sitokin seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) dapat menginduksi produksi protein reaktan, termasuk protein C-reaktif, yang merupakan biomarker cedera miokard akut pada pasien [8, 9]. Selanjutnya, TNF-a teraktivasi memainkan peran penting dalam mengaktifkan mekanisme pertahanan inang dan dalam homeostatik perbaikan jaringan, tetapi ekspresi TNF-a yang luar biasa menyebabkan peradangan difus dan disfungsi multiorgan [10]. Dalam berbagai penelitian, TNF-a terlibat dalam hipertrofik respon pertumbuhan dan fibrosis pada miokardium melalui perubahan matriks metaloproteinase (MMPs) dan penghambat jaringan metaloproteinase (TIMP) [11].

B-type Natriuretic Peptide (BNP) adalah hormon yang dihasilkan oleh otot jantung ketika otot ventrikel jantung meregang atau mengalami tekanan. BNP berfungsi mengatur keseimbangan pengeluaran garam dan air, termasuk mengatur tekanan darah. BNP diproduksi sebagai pre-hormon yang disebut proBNP. Pada saat terjadi peregangan otot jantung, proBNP akan dipecah menjadi 2 bagian yaitu bagian yang aktif (BNP) dan bagian yang lebih stabil yaitu

NT-ProBNP, dan keduanya akan dibebaskan masuk ke dalam aliran darah/sirkulasi. Jika jantung, khususnya otot bilik jantung sebelah kiri (ventrikel kiri) fungsinya terganggu, kadar NT-ProBNP di dalam darah akan meningkat. NT-proBNP digunakan sebagai penanda untuk deteksi gagal jantung. Pada orang tanpa gejala pemeriksaan NT-proBNP juga dapat digunakan untuk mendeteksi kondisi subklinis yang berisiko terhadap terjadinya gagal jantung dikemudian hari.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di laboratorium Prodia dan laboratorium terpadu FK UI pada bulan Januari – Maret 2023

3.2. Metode Penelitian

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang.

Sampel Penelitian

Penelitian lapangan telah dilakukan pada tahun 2022. Sampel darah saat ini disimpan di laboratorium terpadu FK UI. Sampel penelitian sebanyak 59 responden.

Kriteria inklusi:

- Laki-laki dan perempuan usia 40-60 tahun
- Dalam kondisi sehat yang dikonfirmasi dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *inform consent*

Kriteria Eksklusi:

- Memiliki penyakit kardiovaskuler
- Memiliki penyakit neurologis
- Memiliki penyakit keganasan
- Memiliki penyakit paru

Teknik Pelaksanaan Penelitian

Pemilihan subjek penelitian dilakukan dengan seleksi menggunakan kuesioner. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diminta menandatangani lembar *informed concent* dan diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan serta cara penelitian yang akan dilakukan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan pada responden meliputi:

Pemeriksaan fisik umum : tekanan darah, nadi, laju nafas, berat badan, tinggi badan

Pemeriksaan status gula darah pasien : pemeriksaan HbA1C

Pemeriksaan fungsi tiroid : TSH, FT3, FT4

Pemeriksaan biokimia darah : Cobalamin, hs-CRP, NT-Pro BNP

Rincian metode pemeriksaan yang dilakukan adalah sebagai berikut: anamnesis awal dilakukan untuk mendapatkan data sosiodemografi serta mendapatkan responden yang sesuai kriteria inklusi dan menyingkirkan kriteria eksklusi. Responden yang terpilih akan diberikan informasi mengenai penelitian. responden yang menyetujui diminta untuk menandatangani inform consent. Setelah anamnesis awal, selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik pada responden meliputi tekanan darah, nadi, laju nafas, berat badan, tinggi badan, lingkar perut, lingkar panggul dan lingkar lengan atas. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah pada responden dari vena mediana cubiti sebanyak ± 5 ml untuk dilakukan pemeriksaan kadar HbA1C, TSH, FT3, FT4, Cyanocobalamin, Hs-CRP, NT-Pro BNP. Pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kadar TSH, FT3, Cyanocobalamin, Hs-CRP dan NT-Pro BNP dilakukan secara profesional bekerjasama dengan Laboratorium PRODIA menggunakan teknik ELISA dengan reagen dari MyBiosource, USA.

3.3. Metode Analisis

Analisis univariat untuk menyajikan data deskriptif data sosiodemografi, kadar HbA1C, cyanocobalamin dan parameter fungsi tiroid dan parameter kerusakan jantung. Analisis bivariat untuk melihat hubungan antara HbA1C dengan fungsi tiroid dan parameter kerusakan jantung.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

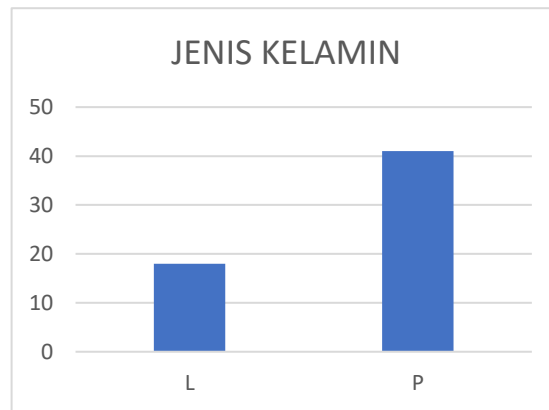
ASPEK		CHECKLIST
SKALA UNGGULAN	Skala Internasional	v
	Skala Nasional	
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	Top Down	v
	Semi Top Down	
	Bottom Up	
SKEMA PENDANAAN	Block Grant	v
	Kompetitif	
PELAKSANA RISET	Pusat Penelitian	
	Individu	
	Riset Group	v
SUMBER DANA	Dana Desentralisasi	
	DP2M (30%)	
	Mandiri PT	v
	Kerjasama Luar negeri	
	Sumber Lain-lain	

KEY PERFORMANCE INDICATOR	Jurnal	v
	HKI	v
	Teknologi Tepat Guna	
	S3	
	Seminar	
	Publikasi Internasional	
	Buku Ajar	
	Lain_lain	
MANAGEMEN PENGELOLAAN	LEMLIT	
	Fakultas	
	Pusat Penelitian/Studi/Pengkajian	
BUKU PANDUAN	Buku Panduan Penelitian Usakti	V
	Buku Panduan Skim DP2M	
ALOKASI DANA DESENTRALISASI	0-50%	
	50-75%	V
	75-100%	

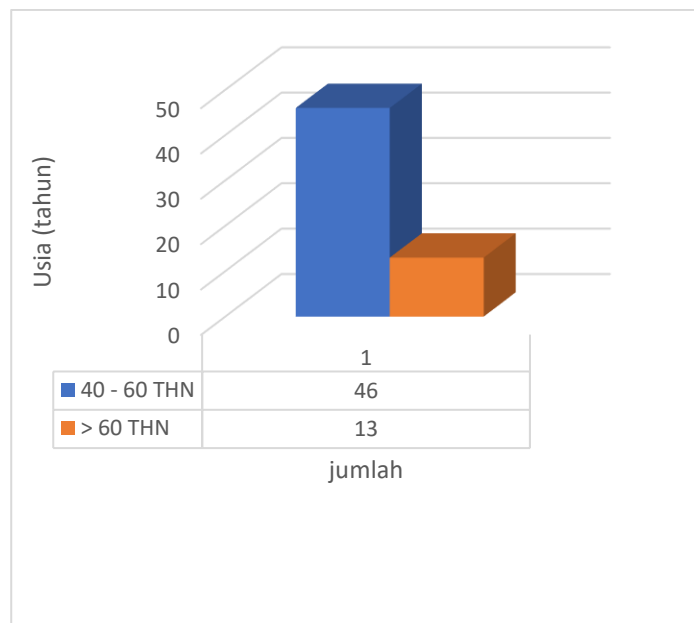
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Sosiodemografi

Penelitian ini dilaksanakan pada subjek sejumlah 59 responden yang terdiri dari 41 orang perempuan dan 18 orang laki – laki. karakteristik responden penelitian adalah seperti yang disajikan pada Gambar 1 dan 2 berikut.



Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin Responden



Gambar 2. Distribusi Usia Responden

Berdasarkan gambar 1 terlihat jumlah responden lebih banyak berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan Gambar 2 terlihat sebaran usia responden lebih banyak responden dalam rentang usia 40–60 tahun yaitu sebanyak 46 orang, sedangkan 13 responden lainnya dalam rentang usia > 60 tahun.

4.2 Hasil Pemeriksaan Tekanan Darah

Mengacu pada klasifikasi hipertensi dari JNC 8 maka kita dapat menilai hasil tekanan darah responden sebagai berikut[12] :

Tabel 1. Data Tekanan Darah Responden

Tekanan Darah	Jumlah (n)	Persen (%)
Normal	8	13.6
Pre Hipertensi	17	28.8
Hipertensi gr 1	27	45.8
Hipertensi gr 2	7	11.9

Sebanyak 57,7 % responden memiliki tekanan darah tinggi, yang terbagi menjadi 45% hipertensi grade 1 dan 11.9% hipertensi grade 2. Sedangkan 13,6% nya memiliki tekanan darah normal dan 28,8% pre hipertensi. Gambaran rerata tekanan darah sistolik dan diastolik pada penelitian ini (Tabel 2) menunjukkan nilai rerata tekanan darah sistolik tergolong pre hipertensi dan diastolik tergolong pre hipertensi.

Tabel 2. Data Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik

Tekanan Darah (mmHg)	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Sistolik	100	202	138.95	18.957
Diastolik	70	115	87.97	9.053

4.2 Data Pemeriksaan Darah

Tabel 3. Data Pemeriksaan Darah

Parameter	Min	Max	Mean	Std. Deviation
HbA1c (%)	4.8	11.3	7.319	1.8945
Cyanocobalamin (ug/dL)	211.80	888.26	547.2225	126.99836
Hs-CRP (mg/dL)	0.30	28.00	4.3271	5.14319
Nt-Pro BNP (ng/mL)	2.79	98.98	13.2380	17.05136
FT3 (pg/mL)	1.90	4.15	2.548	.40347
FT4 (ng/dL)	0.76	2.03	1.0749	.17137
TSH (uIU/mL)	0.003	22.50	1.5564	2.93473

Nilai rujukan HbA1C dikatakan mengalami pra diabetes jika kadar HbA1C 5,7 – 6,4 % dan dikatakan diabetes jika kadar HbA1C $\geq 6,5\%$. Sasaran pengendalian diabetes melitus adalah $<7\%$. Dengan demikian dapat disimpulkan dari hasil rerata HbA1C adalah termasuk diabetes [13]. Pada tabel 4 tergambar distribusi kategori status diabetes melitus responden berdasarkan kadar HbA1C. Sebesar 55.9% responden termasuk kategori diabetes.

Tabel 4. Hasil Kategori Diabetes Melitus Berdasarkan Kadar HbA1C

Kategori DM	Jumlah (n)	Persen (%)
Normal	11	18.6
Pre Diabetes	15	25.4
Diabetes	33	55.9

Dari data hasil pemeriksaan darah diketahui bahwa rerata kadar vitamin B12 responden adalah 547,22 ug/dL yang masih tergolong normal, walaupun demikian sebagian responden yang memiliki kadar VB12 dibawah normal.

Hasil Kadar Homosistein responden rata rata adalah 27,56 (ng/ml) dengan nilai maksimal 50,9 (ng/ml) dan nilai minimal 8,18 (ng/ml).

Hasil pemeriksaan darah menunjukkan kadar rerata hs-CRP (mg/dL) adalah 4,3271 mg/dL (tabel 3). Resiko penyakit kardiovaskular dapat diklasifikasikan berdasarkan kadar hs-CRP sebagai berikut, jika kadar hs-CRP < 1.0 mg/L maka dikatakan risiko rendah, hs-CRP 1.0 – 3.0 mg/L dikatakan memiliki risiko rata – rata dan jika hs-CRP > 3.0 mg/L dikatakan risiko tinggi. Jika hs-CRP > 10.0 mg/L maka kemungkinan infeksi/inflamasi akut untuk prediksi risiko penyakit kardiovaskular[8]. Pada tabel 5 menunjukkan responden cukup memiliki risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, sebanyak 28,8 % memiliki risiko tinggi dan 10,2% mengalami inflamasi akut. Sedangkan hampir setengah nya (47,5%) memiliki risiko rata – rata.

Sedangkan kadar Nt-Pro BNP yang merupakan parameter gagal jantung, dari hasil pemeriksaan darah diketahui kadar NT-Pro BNP rata – rata adalah 13,23 ng/ml dengan nilai maksimum 98,98 ng/ml dan nilai minimum 2,79 ng/ml. Pada algoritma NT-ProBNP pada diagnosis gagal jantung, jika hasil meningkat (NT-proBNP >300 ng/ml), kemungkinan adanya gagal jantung [14].

Tabel 5. Resiko Penyakit Kardiovaskular Berdasarkan Hasil hs-CRP

Hs-CRP	Jumlah (n)	Persen (%)
Resiko rendah	8	13.6
Resiko rata-rata	28	47.5
Resiko tinggi	17	28.8
Inflamasi akut	6	10.2

Pada penelitian ini responden diperiksa fungsi tiroidnya yaitu dengan pemeriksaan kadar FT3, FT4 dan TSH. TSH, FT3 dan FT4 adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui kadar hormon tiroid dalam darah dan fungsi dari kelenjar tiroid. Hormon tiroid berfungsi untuk salah satu nya mengatur denyut jantung (fungsi sistem kardiovaskular). Seperti yang terlihat pada data diatas, kadar minimum FT3 adalah 1,9 pg/mL dan nilai maksimum nya adalah 4,15 pg/mL. untuk kadar FT4, nilai minimumnya adalah 0,76 ng/dl dan nilai maksimumnya 2,03 ng/dL. Sedangkan nilai minimum kadar TSH adalah 0,003 uIU/mL dan nilai maksimumnya adlaah 22,497 uIU/mL).

Untuk nilai normal / nilai rujukan kadar FT3, FT4 dan TSH adalah sebagai berikut : FT3 1,71 – 3,71 pg/mL. FT4 0,70 – 1,48 ng/dL dan TSH 0.350 – 4.90 uIU/mL. Diagnosa hipertiroid adalah jika TSH rendah dan FT4 tinggi sedangkan hipotiroid adalah jika TSH Tinggi FT4 rendah. Jika TSH tinggi/rendah tapi FT4 normal artinya hipo/hipertiroid subklinis. Pada tabel 6 terlihat persentase klasifikasi fungsi tiroid pasien berdasarkan diagnosa.

Tabel 6. Kategori Fungsi Tiroid berdasarkan kadar FT3, FT4 dan TSH

Fungsi Tiroid	Jumlah (n)	Persen (%)
Normal	52	88,1
Hipotiroid	0	0
Hipertiroid	1	1,69
Hipotiroid Subklinis	2	3,38
Hipertiroid Subklinis	4	6,77

4.3 Hubungan Diabetes melitus dengan Resiko penyakit Kardiovaskular

Hubungan Diabetes melitus (DM) dengan Resiko penyakit Kardiovaskular

Hasil angka koefisien korelasi spearman kategori DM dan tekanan sistol (tabel 5) sebesar 0,410 yang artinya pada koefisien korelasi menunjukkan bahwa arah hubungan kedua variabel tersebut searah artinya jika nilai diabetes semakin naik tekanan sistol akan naik. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai p-value (2 tailed) sebesar 0,001 dimana nilai ini lebih kecil dari tingkat signifikansi 5% sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kategori DM dan tekanan sistol. Sedangkan antara kategori DM dan tekanan diastole diperoleh p-value 0.540, dimana nilai ini lebih besar dari tingkat signifikansi 5% sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara diabetes dan tekanan diastol. Namun walau demikian diperoleh hasil angka koefisien korelasi 0.081 yang menunjukkan bahwa arah hubungan kedua variabel tersebut searah artinya jika nilai diabetes semakin naik tekanan diastol akan naik.

Tabel 7. Hubungan kategori DM dengan tekanan sistol dan tekanan diastol

		Tekanan sistol	Tekanan diastol
Kategori DM	Spearman Correlation	.410	.081
	Sig.(2-tailed)	.001	.540

Hasil uji statistik menunjukkan nilai p-value (2 tailed) antara HbA1C dan hs-CRP sebesar 0,026, sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara HbA1C dan Hs-CRP. Pada tabel 5 juga memperlihatkan hasil angka koefisien korelasi pearson sebesar 0,290 Artinya tingkat hubungan (korelasi) antara diabetes dan Hs CRP adalah 0,290. Tanda positif pada koefisien korelasi menunjukkan bahwa arah hubungan kedua variabel tersebut searah artinya jika nilai HbA1C semakin naik maka Hs CRP naik. Sementara hubungan HbA1C dengan Nt-Pro BNP diperoleh nilai p-value (2 tailed) sebesar 0,275 dimana nilai ini lebih besar dari tingkat signifikansi 5% sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara HbA1C dan Nt- Pro BNP.

Tabel 8. Hubungan Diabetes Melitus dengan Resiko Penyakit Kardiovaskular

		Hs-CRP	Nt-Pro BNP
HbA1C	Pearson	.290	-.144
	Correlation		
	Sig.(2-tailed)	.026	.275

*Pearson. $p < 0.005$

4.4 Hubungan Diabetes Melitus dengan Gangguan Tiroid

Tabel 9. Hubungan Diabetes Melitus dengan gangguan tiroid

	FT3	FT4	TSH
HbA1C	.021	.672	.692

*Pearson correlation

Hasil uji menunjukan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1C dengan kadar FT3 ($p=0.021$), kadar FT4 ($p=0.672$) dan TSH ($p=0.692$).

Berdasarkan penelitian – penelitian sebelumnya diabetes dan penyakit tiroid keduanya telah terbukti saling mempengaruhi satu sama lain. Penyakit terkait tiroid dan T2DM terkait erat. Diabetes tipe 2 dapat diperburuk oleh gangguan tiroid, dan diabetes dapat memperburuk disfungsi tiroid. Resistensi insulin telah ditemukan memainkan peran penting dalam T2DM dan disfungsi tiroid. Oleh karena itu, kegagalan mengenali kadar hormon tiroid yang tidak adekuat pada diabetes dan resistensi insulin pada kedua kondisi tersebut dapat menyebabkan manajemen pasien yang buruk. T2DM pada disfungsi tiroid diduga disebabkan oleh perubahan ekspresi gen dari sekelompok gen, serta kelainan fisiologis yang mengakibatkan penurunan ambilan glukosa meningkat, penyerapan glukosa splanknik, pembuangan di otot, peningkatan keluaran glukosa hepatic. Selain itu, hipertiroidisme dan hipotiroidisme dapat menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat berkembang pada hipotiroidisme subklinis sebagai akibat dari penurunan laju transfer glukosa yang distimulasi insulin yang disebabkan oleh translokasi gen transporter glukosa tipe 2 (GLUT 2). Selanjutnya resistensi insulin dan hiperinsulinemia akibat diabetes dapat menyebabkan berujung pada transformasi goitrous dari kelenjar tiroid. [2021. Suha Majeed Mohammed Hussein]. Tidak signifikannya hubungan diabetes dengan kadar FT3, FT4 dan TSH bukan berarti tidak adanya pengaruh diantara keduanya, hal ini dapat terjadi dikarenakan komplikasi diabetes tidak sampai mempengaruhi kelenjar tiroid.

4.5 Hubungan Status Cyanocobalamin dengan Fungsi Tiroid dan Resiko Penyakit Kardiovaskular

	NT-Pro BNP	Fungsi Tiroid	Hs-CRP
Cyanocobalamin (ug/dL)	.396*	.276**	.239*

**Pearson*

***Spearman*

Hasil uji statistik memperlihatkan tidak ada hubungan signifikan antara kadar cyanocobalamin dengan fungsi tiroid pada pasien diabetes melitus dengan $p = 0.276$. Hubungan status cyanocobalamin dengan resiko penyakit kardiovaskular (NT-proBNP dan hs-CRP) juga menunjukkan tidak ada hubungan signifikan.

4.6 Pembahasan

Diabetes melitus tipe 2 adalah salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti tekanan darah tinggi, atherosklerosis ataupun gagal jantung. Pasien diabetes melitus sering kali mendapatkan pengobatan diabetes dalam jangka waktu Panjang. Metformin merupakan obat antidiabetik oral yang sering diberikan pada pasien. Studi yang dilakukan oleh Adnan dkk (2017) memperlihatkan penggunaan metformin dalam jangka dapat menurunkan kadar cyanocobalamin (vit b12). Hal ini disebabkan oleh karena obat metformin itu sendiri memiliki efek samping gastrointestinal, metformin dapat mengganggu penyerapan vit B12. Defisiensi vitamin B12 dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan gangguan fungsi tiroid pada pasien diabetes melitus.

Pada studi kami, Hasil uji statistik memperlihatkan tidak ada hubungan signifikan antara kadar cyanocobalamin dengan fungsi tiroid pada pasien diabetes melitus dengan $p = 0.276$ dan tidak ada hubungan signifikan status cyanocobalamin dengan resiko penyakit kardiovaskular (NT-proBNP dan hs-CRP). Hal tersebut dapat terjadi oleh karena tidak diperhitungkannya mengenai berapa lama pasien menderita diabetes melitus, berapa lama pengobatan yang sudah dijalani dan apa saja obat yang sudah dikonsumsi responden. Kebiasaan konsumsi multivitamin terutama asam folat juga perlu dipertimbangkan. Rangkaian siklus cyanocobalamin juga dipengaruhi oleh asam folat yang tidak diperiksa dalam penelitian ini.

Tekanan darah tinggi (hipertensi) dan diabetes keduanya merupakan sindrom metabolik dan sering terjadi bersamaan. Kadar gula darah dan tekanan darah yang tinggi dapat merusak sel dalam sistem kardiovaskular, sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

Hal ini sejalan dengan penelitian – penelitian terdahulu yang menyatakan adanya hubungan antara diabetes dengan hipertensi [15]. Diabetes dan Hipertensi dapat saling mempengaruhi. Diabetes dapat meningkatkan resiko hipertensi begitu pun sebaliknya, dan adanya diabetes dan hipertensi dalam waktu bersamaan dapat meningkatkan komplikasi penyakit yang lebih serius seperti penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal dll [15–17]. Perbedaan dari penelitian kami mungkin dikarenakan parameter yang digunakan untuk gangguan glukosa hanya pada kadar HbA1C, sedangkan penelitian lain mempertimbangkan parameter glukosa plasma 2 jam setelah makan yang mungkin memiliki spesifisitas lebih besar dalam medeskripsikan gangguan toleransi glukosa.

Protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP) merupakan penanda peradangan sistemik, muncul sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Tingkat CRP yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian trombotik termasuk infark miokard. Tingkat CRP yang meningkat juga dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan diabetes di kemudian hari. Selain itu, ditemukan fakta bahwa kadar CRP lebih tinggi pada penderita diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes [18,19]. Pada studi ini terlihat hs-CRP dan HbA1c menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara keduanya dengan nilai p kurang dari 0.026. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Yoo Han Seo dan Hae Young Sin, kadar HbA1c meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan CRP [4].

Protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP) merupakan protein fase akut yang disintesis oleh hati sebagai respons terhadap infeksi dan penyakit peradangan kronis. Hs-CRP berpartisipasi langsung dalam patogenesis aterosklerosis melalui aktivasi sel endotel dan sel otot polos arteri koroner. Kadar hs-CRP di berbagai penilaian morbiditas dan mortalitas dipertimbangkan sebagai salah satu faktor yang diperhitungkan dan sebagai salah satu faktor prediktor yang ditambahkan dalam skor Framingham yang meningkatkan prediksi resiko kardiovaskular [20].

Pada studi ini didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara HbA1c dengan NT pro BNP sebagai marker penanda gagal jantung dengan nilai $p = 0,275$. Menurut *UK Prospective Diabetes Study*, terdapat 16% penurunan risiko gagal jantung yang diasosiasikan dengan 1% penurunan kadar HbA1c, membuktikan terdapat suatu keterhubungan antara keduanya [9]. Tidak adanya hubungan antara HbA1C sebagai penanda Diabetes Melitus dengan kadar NT Pro BNP sebagai penanda diagnostik dan prognostik gagal jantung bukan karena tidak ada hubungan secara teoritis, namun dapat dikarenakan beberapa kemungkinan salah satunya adalah bisa dikarenakan faktor pengobatan diabetes yang dijalani pasien, pengobatan teratur dan terkontrol dari diabetes dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes pada jantung seperti gagal jantung. Pola terapi farmakologis juga berpengaruh terhadap perkembangan penyakit pasien dan komplikasi nya [21]. Terdapat hubungan yang signifikan antara pola terapi farmakologis (monoterapi, terapi kombinasi antidiabetik oral atau insulin) dengan komplikasi diabetes melitus. Penggunaan kombinasi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada Sebagian pasien sudah tidak bisa mencapai target glikemia yang diharapkan, hal ini bisa disebabkan menurunnya fungsi sel β pankreas secara progresif, komplikasi yang menyertai, faktor pola hidup, dan glukotoksisitas [22]. Pada pasien dengan kombinasi tiga antidiabetika mempunyai kontrol glikemia yang buruk, lebih rentan terjadinya efek samping atau komplikasi dibanding dengan pasien yang mendapat terapi kombinasi insulin dan metformin [23]. Lama menderita diabetes juga menjadi faktor yang mempengaruhi perkembangan komplikasi diabetes. Lama nya menderita diabetes sebanding dengan peningkatan resiko komplikasi kelainan jantung.

NT-proBNP mungkin informatif untuk memantau risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular terkait diabetes, yang harus dieksplorasi lebih lanjut dalam studi prospektif di masa depan.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Rerata status Fungsi Tiroid pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 adalah 88,1% normal
2. Berdasarkan kadar hs-CRP sebanyak 28,8 % memiliki resiko tinggi penyakit kardiovaskular, 47,5% memiliki resiko rata – rata dan 10,2% mengalami inflamasi akut.
3. Rerata kadar NT-Pro BNP adalah 13,23 ng/mL yang masih tergolong normal
4. Dari data hasil pemeriksaan darah diketahui bahwa rerata kadar vitamin B12 responden adalah 547,22 ug/dL yang masih tergolong normal
5. Tidak ada hubungan signifikan kadar cyanocobalamin dengan fungsi tiroid
6. Tidak ada hubungan signifikan kadar cyanocobalamin dengan resiko penyakit kardiovaskular

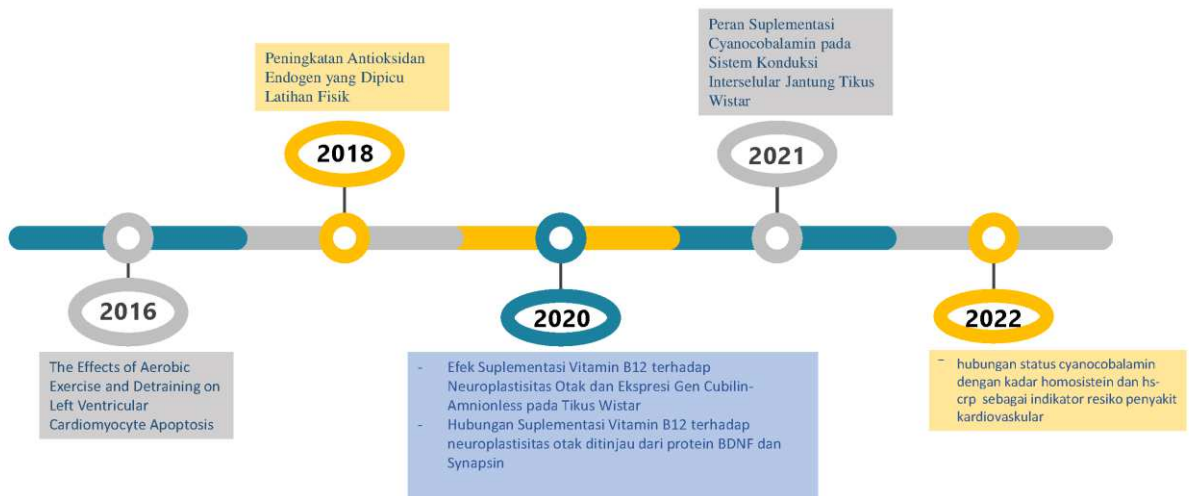
Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI. Penyakit Jantung Koroner Didominasi Masyarakat Kota. Kementerian Kesehat RI 2021.
- [2] PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. Glob. Initiat. Asthma, 2021.
- [3] Damara C, Ariwibowo DD. Diabetes Melitus tipe 2 sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) di RSUD Raden Mattaher Jambi tahun 2019. *Tarumanagara Med J* 2021;3. <https://doi.org/10.24912/tmj.v4i1.13715>.
- [4] Seo Y-H, Shin H-Y. Relationship between hs-CRP and HbA1c in Diabetes Mellitus Patients: 2015–2017 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Chonnam Med J* 2021;57. <https://doi.org/10.4068/cmj.2021.57.1.62>.
- [5] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Care* 2010;33. <https://doi.org/10.2337/dc10-0398>.
- [6] Lichtenauer M, Jirak P, Paar V, Sipos B, Kopp K, Berezin AE. Heart failure and diabetes mellitus: Biomarkers in risk stratification and prognostication. *Appl Sci* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/app11104397>.
- [7] Myhre PL, Lyngbakken MN, Tveit SH, Røsjø H, Omland T. Cardiac imaging and circulating biomarkers for primary prevention in the era of precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2019;4. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1660162>.
- [8] Wahyuningsih AT, Anshori F, Herningtyas EH, Ratnaningsih T. Evaluasi HbA1c, hs-CRP dan indeks massa tubuh pada populasi sehat: Sebuah studi komunitas. *J Community Empower Heal* 2019;2. <https://doi.org/10.22146/jcoemph.44003>.
- [9] Bayés-Genís A, Navarro J, Rodríguez-Padial L. Biomarkers of preclinical ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2023;76. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.06.008>.
- [10] PP PERKI. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung 2020. 2nd ed. Perhimpun Dr Spes Kardiovask Indones 2020;6.
- [11] Djami SW, Arif M, Bahrin U. N Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide (Nt-ProBNP) Pada Penderita Hipertensi Derajat 1 Dan Derajat 2. *J Info Kesehat* 2019;17:63–73. <https://doi.org/10.31965/infokes.vol17.iss1.232>.
- [12] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
- [13] Salim Y, Kalanjati VP, Prajitno JH, Melbiarta RR. Hemoglobin A1c (HbA1c) is Strongly Correlated with Mean Corpuscular Volume Among Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Patients Admitted in a Tertiary Hospital in East Java, Indonesia. *Folia Medica Indones* 2022;58. <https://doi.org/10.20473/fmi.v58i1.32628>.
- [14] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC

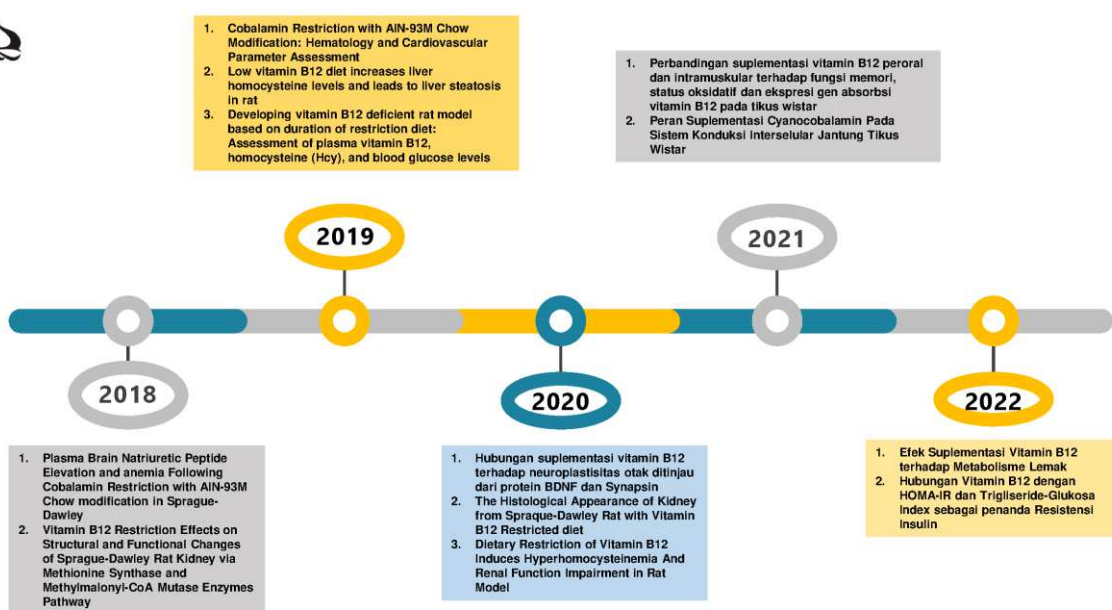
Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.

- [15] Wang B, Yang Y, Li X. Interaction of Hypertension and Insulin Resistance Exacerbates the Occurrence of Diabetes Mellitus in Healthy Individuals 2022;2022.
- [16] Midha T. Correlation between hypertension and hyperglycemia among young adults in India. *World J Clin Cases* 2015;3. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.171>.
- [17] Tsimihodimos V, Gonzalez-villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Epidemiology / Population Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories 2018;422–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546>.
- [18] King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>.
- [19] Sasidharan A, Krishnamurthy A, Tagore S, Nagaraj T, Santosh HN, Nigam H. C-reactive protein and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Med Radiol Pathol Surg* 2016;2. <https://doi.org/10.15713/ins.jmrps.56>.
- [20] Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8>.
- [21] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci* 2021;8. <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>.
- [22] Kuritzky L. Addition of basal insulin to oral antidiabetic agents: A goal-directed approach to type 2 diabetes therapy. *MedGenMed Medscape Gen Med* 2006;8.
- [23] Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: Efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003;26. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2238>.

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



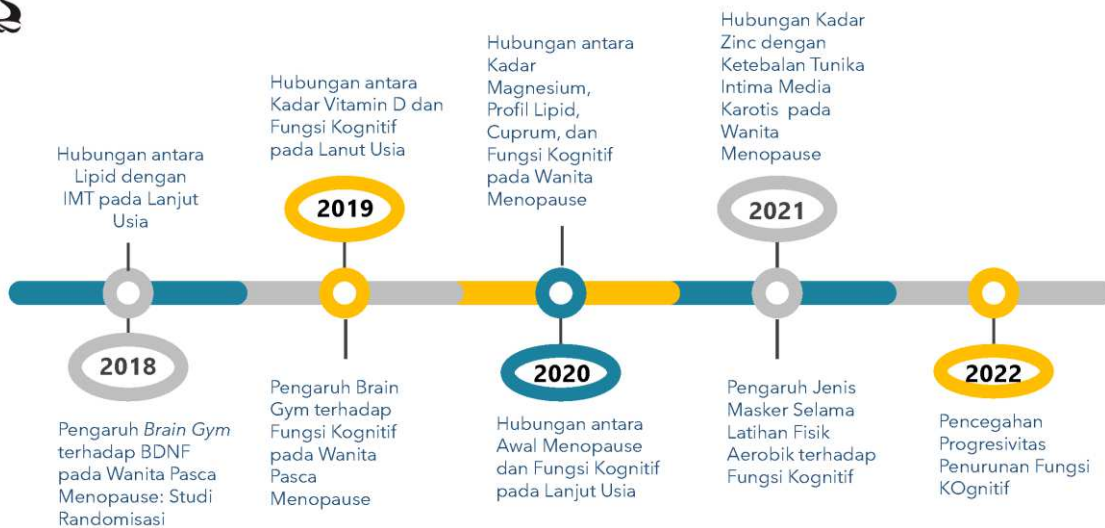
PETA JALAN PENELITIAN <MUSTIKA ANGGIANE PUTRI>



Peta Jalan Penelitian Dr. dr. Patwa Amani M.Kes



PETA JALAN PENELITIAN <DONNA ADRIANI>



PETA JALAN PENELITIAN <YUDHISMAN IMRAN>

LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN

LUARAN 1 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status : Tercatat/Tersedia

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : APA GANGGUAN TIROID BISA MEMENGARUHI JANTUNG???

No. Pendaftaran : EC00202341623

Tanggal Pendaftaran : 2023-06-06

No. Pencatatan : 000474544

Penulis (Tim Peneliti) :

1. dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.
2. Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.
3. dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO.
4. dr. Yudhisman Imran, Sp.N.

LUARAN 2 :

Kategori Luaran : Publikasi di Jurnal

Status : Submitted

Jenis Publikasi Jurnal : Internasional Bereputasi

Nama Jurnal : Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences (MJMHS)

ISSN : 1675-8544

EISSN : 2636-9346

Lembaga Pengindek : Scopus

Url Jurnal :

http://www.medic.upm.edu.my/jurnal_kami/malaysian_journal_of_medicine_and_health_sciences_mjmhs-9255

Judul Artikel : Relationship Between HbA1c Levels And hs-CRP As A Predictor of Cardiovascular Risk In Diabetes Mellitus Patients

Penulis (Tim Peneliti) :

1. dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO. (First Author)
2. Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes. (Other Author)
3. dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO. (Other Author)
4. dr. Yudhisman Imran, Sp.N. (Other Author)

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202341623, 6 Juni 2023

Pencipta

Nama : dr. Mustika Anggliane Putri, M.Biomed., AIFO, dr. Yudhisman Imran, Sp.N dkk

Alamat : Jl. Mawar Merah 5, No.104, Malaka Jaya, Jakarta Timur, DKI Jakarta, 13460

Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : Universitas Trisakti

Alamat : Sentra HKI Universitas Trisakti, Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat Gedung M Lantai 11, Jl. Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat, DKI Jakarta, 11440

Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : Karya Tulis

Judul Ciptaan : Apa Gangguan Tiroid Bisa Memengaruhi Jantung ???

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 22 Februari 2023, di Jakarta Barat

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.

Nomor pencatatan : 000474544

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



n.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Anggoro Dasananto
NIP. 196412081991031002

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

LAMPIRAN PENCIPTA

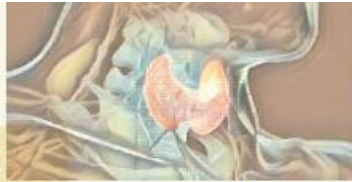
No	Nama	Alamat
1	dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO	Jl. Muwar Merah 5, No.104, Malaka Jaya
2	dr. Yudhisman Imran, Sp.N	Jl. Penyelesaian Tomang IV Blok 91 No.1, Kavling DKI, Meruya Utara
3	Dr. dr. Parwa Amani, M.Kes	Jl. Perindustrian I No 10 Rt.001 Rw.001 Kel. Kebun Bunga
4	dr. Doma Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO	Jl. Boulevard Blok I-1 No. 19 Raffles Hills, Rt.009/025 Kelurahan Sokatani



APA GANGGUAN TIROID BISA MEMENGARUHI JANTUNG???

Mustika Anggiane Putri (1), Donna Adriani (1), Patwa Amani (1), Yudhisman Imran (2)

(1) Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
(2) Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti



Produksi hormon tiroid yang berlebihan (hipertiroid) ataupun produksi hormon tiroid yang kurang (hipotiroid) dapat menyebabkan kelainan atau penyakit jantung, serta dapat memperparah penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya.

PENDAHULUAN

Efek gangguan/difungsi tiroid pada sistem kardiovaskular telah banyak diteliti dengan baik. Secara klinis, baik kelebihan maupun kekurangan hormon tiroid dapat menginduksi atau memperburuk gangguan kardiovaskular, seperti aritmia atrium dan ventrikel, dislipidemia, dan gagal jantung. Sehingga berkontribusi terhadap risiko morbiditas dan kematian. Selain itu, semakin banyak data pengamatan menunjukkan bahwa risiko kardiovaskular juga dapat meningkat pada subkelompok pasien dengan tirotoksikosis subklinis atau hipotiroidisme subklinis. Sehingga perlunya perhatian yang lebih besar pada kedua masalah kesehatan ini yang saling berhubungan.

APA ITU HORMON TIROID?

Hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang berfungsi untuk mengatur metabolisme tubuh. Hormon tiroid yang adekuat penting pada bayi untuk perkembangan sistem saraf pusat, pada anak untuk pertumbuhan dan maturasi tulang dan pada orang dewasa untuk seluruh fungsi sistem organ.

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar yang terdiri dari 2 lobus membentuk gambaran seperti kupu-kupu yang terletak di depan bawah kartilago krikoides di leher.

HIPERTIROID DAN PENYAKIT JANTUNG

Hipertiroid adalah kondisi kelebihan hormon tiroid. Pada hipertiroid, frekuensi detak jantung dan kontraktilitas meningkat, dan disertai penurunan resistensi perifer yang pada akhirnya meningkatkan curah jantung. Pada kondisi ini yang paling mudah dideteksi adalah adanya peningkatan **detak jantung lebih dari 100x/menit (takikardia)**. Gejala yang dirasa adalah **jantung berdebar/palpitasi**.
efek lainnya yang dapat terjadi adalah :

- Atrial fibrilasi
- ventrikel takikardia
- gagal jantung akut

HIPOTIROID DAN PENYAKIT JANTUNG

Kadar hormon tiroid yang rendah disebut juga **Hipotiroid**. Pada kondisi hipotiroid, yang terjadi adalah sebaliknya yaitu terjadi penurunan curah jantung, penurunan kontraktilitas, pembesaran jantung dan gagal jantung kongestif.

Pada kondisi hipotiroid, metabolisme tubuh menurun. terjadi penurunan detak jantung kurang dari 60x/menit atau yang disebut **Bradikardi**.

Adanya hipotiroidisme dapat mengganggu kontraktilitas jantung dan mengurangi relaksasi miokard. Keadaan hipotiroid menyebabkan akumulasi glikosaminoglikan interstitial yang menarik air dari kompartemen endovaskular. Dalam bentuk yang lebih berat, dapat terjadi edema interstitial perikardial kronis, yang berhubungan dengan penurunan kontraktilitas miokard dan dapat berkembang menjadi **lamponade jantung**. Keadaan hipotiroidisme juga menyebabkan penurunan aktivitas pacu jantung miokard dan pemanjangan interval QT yang dapat menyebabkan munculnya **blok atrio-ventrikular lanjutan** atau **torsades-de-pointes** yang mengakibatkan **takikardia ventrikel**. Terakhir, adanya hipotiroidisme berdampak negatif pada metabolisme glukosa dan lipid, yang menyebabkan terjadinya **resistensi insulin** dan **hiperkoesterolemia**.

Adanya hipotiroidisme bila dibandingkan dengan eutiroidisme, dikaitkan dengan peningkatan :

- risiko iskemia miokard (13%),
- infark miokard (18%),
- aritmia (96%) dan
- keseluruhan mortalitas (25%)

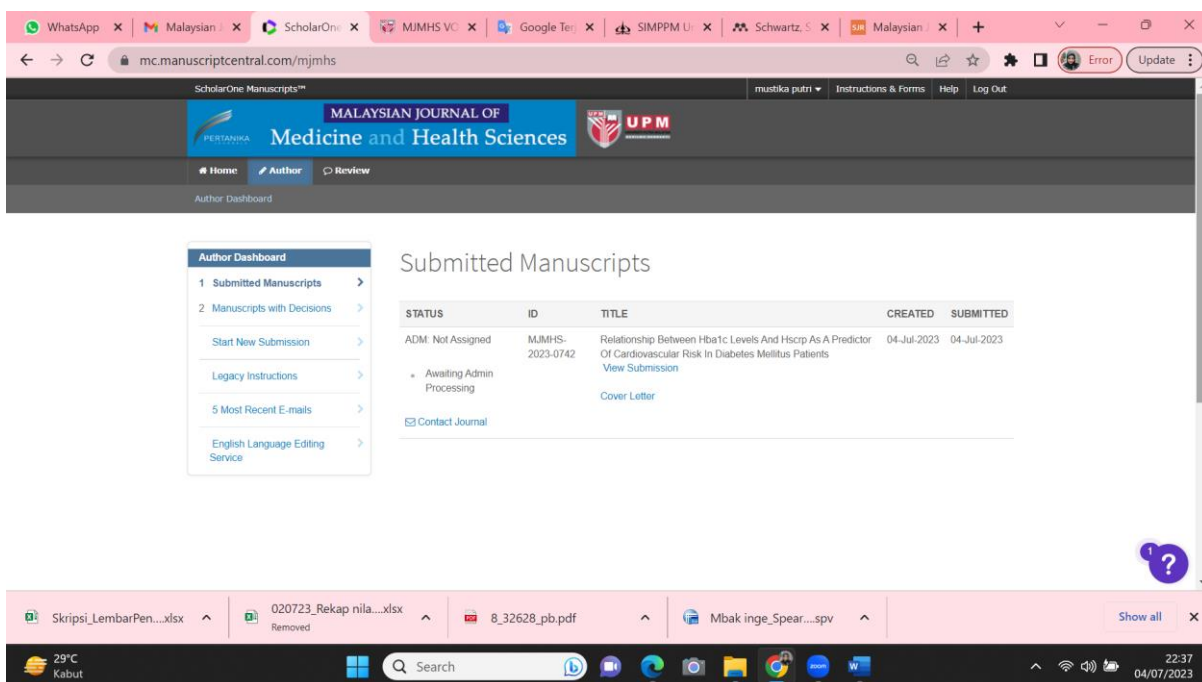
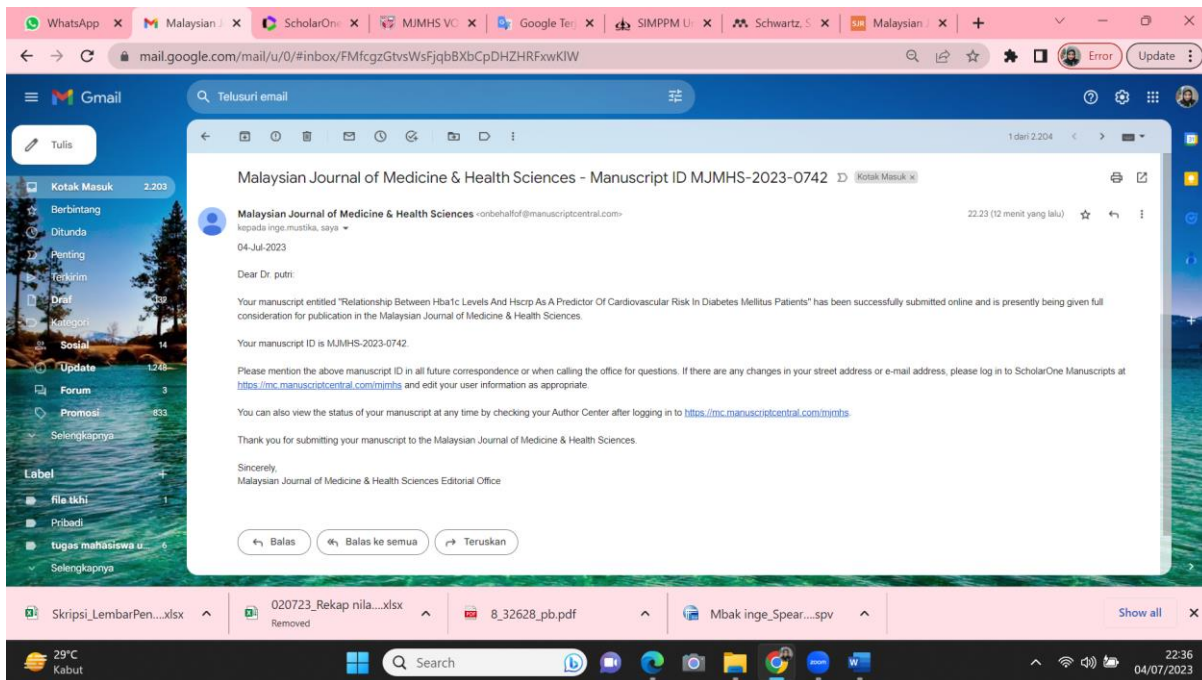
KESIMPULAN

Hormon tiroid memiliki peran sentral dalam homeostasis kardiovaskular. Pada miokardium, hormon ini merangsang relaksasi diastolik dan kontraksi sistolik miokardium. Hormon tiroid memiliki efek pro-angiogenik dan berperan penting dalam pemeliharaan matriks ekstraseluler. Gangguan pada aksis tiroid baik, hipertiroid maupun hipotiroid sering dikaitkan dengan insiden kejadian koroner yang lebih tinggi dan peningkatan risiko perkembangan gagal jantung.

Kepustakaan :

1. Abdel-Aziz M, Azzam M, Gaber, Shorouk Gouda, Aya Osama BCK. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression. *Hormones* 2020;19:201-209.
2. Hupé M-Y, Neves JL, Vahé C, Borges-Camim M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *STO* 2016; 492.
3. Corona G, L. Crocè CS, Pelicci L, Sirtori A, Maggi M, L. Chiodetto MR. Thyroid and heart: a clinically relevant relationship. *J Endocrinol Invest* 2021;44:2020-44. <https://doi.org/10.1007/s12019-021-01860-8>
4. Pothier G, Hellequin V, Mouroucq G, Karamendi GP, Pothier A, Steinberg N, Vannier O, & Colletier DV. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid* 2002; 12:325-329.
5. Fliers E, Alnemri A, Wiersinga WM & Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Progress in Brain Research* 2006; 153:169-207.
6. Gerdien AM & Lervad G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010; 122:380-390.





Relationship Between Hba1c Levels And hs-CRP As A Predictor of Cardiovascular Risk In Diabetes Mellitus Patients

Mustika Anggiane Putri¹, Patwa Amani¹, Donna Adriani¹, Yudhisman Imran²

¹ *Physiology Department, Faculty of Medicine, Universitas Trisakti, 11440 Jakarta, Indonesia*

² *Neurology Department, Faculty of Medicine, Universitas Trisakti, 11440 Jakarta, Indonesia*

* Correspondence Author:

Mustika Anggiane Putri

Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

Email : inge.mustika@trisakti.ac.id

Tel : +62-85217173917

ABSTRACT

Introductin : One of the classic risk factors for heart disease that often becomes a concern is diabetes mellitus. Coronary heart disease plays a major role in mortality, morbidity, disability, and health care costs, where the burden will continue to increase according to population growth and increasing life expectancy.

Materials and Methods: This study is an observational analytic study with a cross-sectional design. The research sample consisted of 59 respondents who met the inclusion and exclusion criteria. Examination of HbA1c as a parameter of diabetes mellitus and hs-CRP and Nt-ProBNP as markers of cardiovascular risk using the ELISA technique. **Results:** As many as 57.7% of respondents had high blood pressure. 55.9% of respondents suffered from diabetes mellitus (HbA1C $\geq$ 6.5%). The results of blood tests showed that the average hs-CRP level (mg/dL) was 4.3271 mg/dL. A total of 28.8% had high risk and 10.2% had acute inflammation. While almost half (47.5%) have an average risk. The average yield of NT-Pro BNP levels was within normal limits, namely 13.23 ng/ml. The statistical test results showed that the p-value (2 tailed) between HbA1C and hs-CRP was 0.026, so it could be concluded that there was a significant relationship between HbA1C and Hs-CRP. The result of the pearson correlation coefficient is 0.290. While the relationship between HbA1C and Nt-Pro BNP obtained a p-value (2 tailed) of 0.275 so it can be concluded that there is no significant relationship between HbA1C and Nt-Pro BNP. **Conclusion:** there is a significant relationship between HbA1C as a parameter of diabetes mellitus and hs-CRP levels as a parameter of heart damage.

Keywords: Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, hs-CRP, , failure; heart, Nt-Pro BNP

INTRODUCTION

One of the classic risk factors for heart disease that often becomes a concern is diabetes mellitus. Coronary heart disease plays a major role in mortality, morbidity, disability, and health care costs, where the burden will continue to increase according to population growth and increasing life expectancy. Riskesdas data shows the prevalence of Cardiovascular diseases such as hypertension increased from 25.8% (2013) to 34.1% (2018) [1]. In Indonesia, deaths from infectious diseases are still quite high. In addition, non-

communicable diseases also increase mortality. Data for 2014 shows that the death rate from non-communicable diseases reached 71%. The highest causes of death in people aged 30-70 years are cerebrovascular disease (20.7%), ischemic heart disease (14.9%) and diabetes mellitus (9.6%). Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia [2,3]. Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) is the most common type of DM found in various clinical practices [3].

MATERIAL AND METHODS

Hemoglobin A1c (HbA1c) or glycohemoglobin is one of the markers used as a diagnosis of Type 2 DM and can serve as an evaluation of therapy that has been carried out 8-12 weeks previously. HbA1c is checked at least every 3 months for patients whose blood sugar is still unstable, can be used as an index of long-term glycemic control, and can be used as a reference for making changes in therapy [2,4]. Increased HbA1c can be a risk factor for atherosclerosis. Eeg-Olofsson et al conducted a study on 7454 respondents from Swedish National Diabetes for 5 years and found an increase in the progression of cardiovascular and cerebrovascular disease with high HbA1c values [5].

C-Reactive Protein (CRP) is one of the markers of systemic inflammation [6]. High CRP values in the blood can increase the risk of myocardial infarction and complications of diabetes so that CRP can be used as an indicator of the development of Type 2 DM disease [4,7]. CRP can also be used to predict the risk of heart disease in healthy individuals [8].

Another cardiovascular disease that can also be caused by risk factors for diabetes mellitus is heart failure. In diabetic patients, the prevalence of heart disease can reach 22% [9,10]. One of the supporting tests that can be used is the NT pro BNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) marker [6,10,11].

NT pro BNP is produced by the heart, made from the synthesis of the proBNP hormone and secreted from cardiac myocytes due to a stress stimulus from increased ventricular wall pressure. Therefore this marker can be used as a marker of heart failure [6,9–11].

The current study is to look for the relationship between diabetes mellitus by examining HbA1C with hs-CRP and Nt-ProBNP as predictors of cardiovascular disease risk. This research has received ethical approval from the Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Universitas Trisakti, Jakarta, number: 055/KER/FK/II/2023.

RESULTS

Sociodemographic aspects

This research was conducted on the subject of 59 respondents consisting of 41 women and 18 men. Respondents are mostly female (Figure 1). The age distribution of respondents was more in the age range of 40–60 years, namely 46 people, while the other 13 respondents were in the age range > 60 years (Figure 2).

Blood Pressure Results

Referring to the hypertension classification from JNC 8, we can assess the results of the respondent's blood pressure as follows [12] :

As many as 57.7% of respondents had high blood pressure, which was divided into 45% hypertension grade 1 and 11.9% hypertension grade 2. Meanwhile, 13.6% had normal blood pressure and 28.8% pre hypertension. The description of the mean systolic and diastolic blood pressure in this study (Table 2) shows the mean value of systolic blood pressure classified as pre hypertension and diastolic classified as pre hypertension.

Blood Examination Results

The HbA1C reference value is said to be pre-diabetic if the HbA1C level is 5.7 – 6.4% and is said to be diabetic if the HbA1C level is $\geq 6.5\%$. The diabetes mellitus control goal is $<7\%$. Thus it can be

concluded from the results that the average HbA1C is diabetes [13]. Table 4 illustrates the distribution of respondents' diabetes mellitus status categories based on HbA1C levels. 55.9% of respondents included in the diabetes category. The results of blood tests showed that the average hs-CRP level (mg/dL) was 4.3271 mg/dL (table 3). The risk of cardiovascular disease can be classified based on hs-CRP levels as follows, if the hs-CRP level is <1.0 mg/L then it is said to be low risk, hs-CRP $1.0 - 3.0$ mg/L is said to have an average risk and if hs-CRP is > 3.0 mg/L is said to be high risk. If hs-CRP > 10.0 mg/L then the possibility of acute infection/inflammation for predicting the risk of cardiovascular disease [8]. Table 5 shows that the respondents are quite at risk of developing cardiovascular disease, as many as 28.8% have a high risk and 10.2% have acute inflammation. While almost half (47.5%) have an average risk. While the level of Nt-Pro BNP which is a parameter of heart failure, from the results of blood tests it is known that the average level of NT-Pro BNP is 13.23 ng/ml with a maximum value of 98.98 ng/ml and a minimum value of 2.79 ng/ml . In the NT-ProBNP algorithm for the diagnosis of heart failure, if the result is increased (NT-proBNP >300 ng/ml), there is a possibility of heart failure [14].

The relationship between diabetes mellitus (DM) and the risk of cardiovascular disease

The results of the Spearman correlation coefficient for the DM category and systolic pressure (table 5) are 0.410, which means that the correlation coefficient indicates that the direction of the relationship between the two variables is unidirectional, meaning that if the diabetes value increases, systolic pressure will increase. From the statistical test results obtained a p-value (2 tailed) of 0.001 where this value is smaller than the 5% significance level so it can be concluded that there is a significant relationship between the DM category and systolic pressure. Meanwhile, between the DM category and diastolic pressure, a p-value of 0.540 was obtained, which is greater than the 5% significance level so that it can be concluded that there is no significant relationship between diabetes and diastolic pressure. But even so, the results obtained were a correlation coefficient of 0.081 which indicated that the direction of the relationship between the two variables was unidirectional, meaning that if the diabetes value increased, the diastolic pressure would increase.

The statistical test results showed that the p-value (2 tailed) between HbA1C and hs-CRP was 0.026, so it could be concluded that there was a significant relationship between HbA1C and Hs-CRP. Table 5 also shows the results of the Pearson correlation coefficient of 0.290. This means that the level of relationship (correlation) between diabetes and Hs CRP is 0.290. The positive sign on the correlation coefficient indicates that the direction of the relationship between the two variables is in the same direction, meaning that if the HbA1C value increases, the Hs CRP increases. While the relationship between HbA1C and Nt-Pro BNP obtained a p-value (2 tailed) of 0.275, which is greater than the 5% significance level, so it can be concluded that there is no significant relationship between HbA1C and Nt-Pro BNP.

Discussion

Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for cardiovascular disease such as high blood pressure, atherosclerosis or heart failure. High blood pressure (hypertension) and diabetes are both metabolic syndromes and often occur together. High blood sugar levels and blood pressure can damage cells in the cardiovascular system, thereby increasing the risk of cardiovascular disease.

This is in line with previous studies which stated that there is a relationship between diabetes and hypertension [15]. Diabetes and Hypertension can affect each other. Diabetes can increase the risk of hypertension and vice versa, and the presence of diabetes and hypertension at the same time can increase the complications of more serious diseases such as cardiovascular disease, kidney disease etc [15–17]. The difference from our study may be due to the parameter used for glucose disorders only on HbA1C levels, whereas other studies consider plasma glucose parameters 2 hours after eating which may have greater specificity in describing impaired glucose tolerance.

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a marker of systemic inflammation, emerging as an independent risk factor for cardiovascular disease. A high CRP level is associated with an increased risk of thrombotic events including myocardial infarction. Elevated CRP levels are also associated with an increased risk of developing diabetes later in life. In addition, it was found that CRP levels were higher in diabetics compared to those without diabetes [18,19]. In this study, it was seen that hs-CRP and HbA1c showed a significant relationship between the two with a p value of less than 0.026. This is in line with a study conducted by Yoo Han Seo and Hae Young Sin, HbA1c levels increased significantly with an increase in CRP [4].

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is an acute phase protein synthesized by the liver in response to infection and chronic inflammatory disease. Hs-CRP participates directly in the pathogenesis of atherosclerosis through the activation of endothelial cells and coronary artery smooth muscle cells. hs-CRP levels in various morbidity and mortality assessments are considered as one of the factors taken into account and as one of the predictor factors added to the Framingham score which improves the prediction of cardiovascular risk [20]. In this study, there was no significant relationship between HbA1c and NT pro BNP as a marker for heart failure with a p value = 0.275. According to the UK Prospective Diabetes Study, there is a 16% reduction in the risk of heart failure associated with a 1% decrease in HbA1c levels, proving there is an association between the two [9]. The absence of a relationship between HbA1C as a marker of Diabetes Mellitus and NT Pro BNP levels as a diagnostic and prognostic marker of heart failure is not because there is no theoretical relationship, but may be due to several possibilities, one of which is due to the patient's diabetes treatment, regular and controlled treatment. Diabetes can prevent complications of diabetes in the heart such as heart failure. The pattern of pharmacological therapy also influences the patient's disease progression and complications [21]. There is a significant relationship between the pattern of pharmacological therapy (monotherapy, combination therapy with oral antidiabetics or insulin) and complications of diabetes mellitus. The use of a combination of sulfonylureas, metformin, and acarbose in some patients has not been able to achieve the expected glycemic target, this can be due to progressive decline in pancreatic β -cell function, accompanying complications, lifestyle factors, and glucotoxicity [22]. In patients with a combination of three antidiabetics who have poor glycemic control, they are more prone to side effects or complications than patients who receive combination therapy with insulin and metformin [23]. Long suffering from diabetes is also a factor that influences the development of diabetes complications. His duration of suffering from diabetes is proportional to the increased risk of complications of heart defects. NT-proBNP may be informative for monitoring the risk of diabetes-related microvascular and macrovascular complications, which should be further explored in future prospective studies.

Conclusions

The results of the study showed that there was a significant relationship between HbA1C as a parameter of diabetes mellitus and hs-CRP levels as a parameter of heart damage.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the subjects for their participation. The publication of this manuscript is supported by the Medical Faculty, Universitas Trisakti.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

REFERENCES

- [1] Kemenkes RI. Penyakit Jantung Koroner Didominasi Masyarakat Kota. Kementerian Kesehat RI 2021.
- [2] PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. Glob. Initiat. Asthma, 2021.
- [3] Damara C, Ariwibowo DD. Diabetes Melitus tipe 2 sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) di RSUD Raden Mattaher Jambi tahun 2019. *Tarumanagara Med J* 2021;3. <https://doi.org/10.24912/tmj.v4i1.13715>.
- [4] Seo Y-H, Shin H-Y. Relationship between hs-CRP and HbA1c in Diabetes Mellitus Patients: 2015–2017 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Chonnam Med J* 2021;57. <https://doi.org/10.4068/cmj.2021.57.1.62>.
- [5] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Care* 2010;33. <https://doi.org/10.2337/dc10-0398>.
- [6] Lichtenauer M, Jirak P, Paar V, Sipos B, Kopp K, Berezin AE. Heart failure and diabetes mellitus: Biomarkers in risk stratification and prognostication. *Appl Sci* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/app11104397>.
- [7] Myhre PL, Lyngbakken MN, Tveit SH, Røsjø H, Omland T. Cardiac imaging and circulating biomarkers for primary prevention in the era of precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2019;4. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1660162>.
- [8] Wahyuningsih AT, Anshori F, Herningtyas EH, Ratnaningsih T. Evaluasi HbA1c, hs-CRP dan indeks massa tubuh pada populasi sehat: Sebuah studi komunitas. *J Community Empower Heal* 2019;2. <https://doi.org/10.22146/jcoemph.44003>.
- [9] Bayés-Genís A, Navarro J, Rodríguez-Padial L. Biomarkers of preclinical ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2023;76. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.06.008>.
- [10] PP PERKI. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung 2020. 2nd ed. Perhimpunan Dr Spes Kardiovask Indones 2020;6.
- [11] Djami SW, Arif M, Bahrin U. N Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide (Nt-ProBNP) Pada Penderita Hipertensi Derajat 1 Dan Derajat 2. *J Info Kesehat* 2019;17:63–73. <https://doi.org/10.31965/infokes.vol17.iss1.232>.
- [12] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
- [13] Salim Y, Kalanjati VP, Prajitno JH, Melbiarta RR. Hemoglobin A1c (HbA1c) is Strongly Correlated with Mean Corpuscular Volume Among Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Patients Admitted in a Tertiary Hospital in East Java, Indonesia. *Folia Medica Indones* 2022;58. <https://doi.org/10.20473/fmi.v58i1.32628>.
- [14] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.
- [15] Wang B, Yang Y, Li X. Interaction of Hypertension and Insulin Resistance Exacerbates the

Occurrence of Diabetes Mellitus in Healthy Individuals 2022;2022.

- [16] Midha T. Correlation between hypertension and hyperglycemia among young adults in India. *World J Clin Cases* 2015;3. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.171>.
- [17] Tsimihodimos V, Gonzalez-villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. *Epidemiology / Population Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories* 2018;422–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546>.
- [18] King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>.
- [19] Sasidharan A, Krishnamurthy A, Tagore S, Nagaraj T, Santosh HN, Nigam H. C-reactive protein and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Med Radiol Pathol Surg* 2016;2. <https://doi.org/10.15713/ins.jmrps.56>.
- [20] Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8>.
- [21] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci* 2021;8. <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>.
- [22] Kuritzky L. Addition of basal insulin to oral antidiabetic agents: A goal-directed approach to type 2 diabetes therapy. *MedGenMed Medscape Gen Med* 2006;8.
- [23] Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: Efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003;26. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2238>.