

KENASABAN FIBRINOGEN PLASMA DENGAN PENEBALAN ARTERI INTIMA-MEDIA KAROTIS KOMUNIS DI DIABETES MELITUS

(Correlation Plasma Fibrinogen With Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Diabetes Mellitus)

Dwi Aryani, Budi Mulyono, Osman Sianipar

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a global problem due to the increase of its prevalence, morbidity and mortality. Diabetes mellitus has chronic complications such as : micro vascular and macro vascular. The macro vascular complications reveal as atherosclerosis. The increase of carotid communist IMT was examined by using USG, which has become the standard for assessing atherosclerosis and recommended by the American Heart Association. Fibrinogen levels have a role in atherosclerosis. This study was design cross-sectionals to know the association between plasma fibrinogen with carotid communist IMT in patients with DM by special examination. The subjects were patients with DM coming to Dr DR. Sardjito Yogyakarta and fulfil the inclusion as well as the exclusion criteria. The examination of fibrinogen was carried out by Claus's method. The result showed positive correlation between plasma fibrinogen with carotid communist IMT in type 2 diabetes mellitus, $r = 0.36$ and $p = 0.021$. There is also positive correlation between age and carotid IMT with $r = 0.314$ and $p = 0.048$.

Key words: Diabetes mellitus, atherosclerosis, carotid IMT, fibrinogen

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah masalah yang mendunia karena pasien yang mengidap semakin meningkat dan berangka kesakitan dan kematian yang tinggi. Diabetes melitus berkomplikasi kronik berupa mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi makrovaskular berupa aterosklerosis. Peningkatan Intima-Media Thickness (IMT) arteri karotis komunis diperiksa dengan ultrasonografi telah menjadi baku untuk menilai aterosklerosis dan disarankan oleh American Heart Association. Kadar fibrinogen berperan dalam kejadian aterosklerosis. Rancangan penelitian adalah potong lintang yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara fibrinogen plasma dan IMT arteri karotis di DM. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 yang datang ke RSUP DR. Sardjito Yogyakarta dan memenuhi patokan kesertaan maupun tidak. Pemeriksaan fibrinogen dengan metode Clauss. Antara kadar fibrinogen plasma dan IMT karotis komunis terdapat kenasaban positif dengan $r = 0,36$ dan $p = 0,021$. Umur bernasab positif dengan IMT karotis komunis dengan $r = 0,314$ dan $p = 0,048$.

Kata kunci : Diabetes melitus, aterosklerosis, IMT karotis komunis, fibrinogen

PENDAHULUAN

Diabetes adalah kondisi kekurangan insulin mutlak tertentu atau relatif yang ditandai dengan hiperglikemia dan berkebahayaan komplikasi di mikrovaskular dan makrovaskular. Peningkatan jumlah yang berpenyakit DM akhir-akhir ini banyak disoroti di beberapa negara berkembang. Peningkatan pendapatan per kapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota besar, menyebabkan peningkatan jumlah yang berpenyakit degeneratif, seperti: penyakit jantung koroner, hipertensi, hiperlipidemia, diabetes dan lain-lain.¹

Jumlah yang berpenyakit DM di seluruh dunia terdapat di semua kelompok umur yang diperkirakan sebanyak 171 juta orang (2,8%) pada tahun 2000 menjadi 366 juta orang (4,4%) pada tahun 2030.² Data dari *World Health Organization* (WHO) memperkirakan

bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes pada usia di atas 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, diperkirakan pada tahun 2025 jumlah itu membengkak menjadi 300 juta orang.¹

Jumlah pasien DM di Indonesia menempati urutan keempat dan terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Jumlah pasien diabetes di Indonesia adalah 8,4 juta orang pada tahun 2000. Secara epidemiologis pada tahun 2030 pasien DM di Indonesia diperkirakan mencapai 21,3 juta orang.² Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa perbandingan penyebab kematian akibat DM di kelompok usia antara 45–54 tahun di daerah perkotaan menduduki peringkat 2 yaitu 14,7% dan di daerah pedesaan DM menduduki yang ke 6 yaitu 5,8%. Berdasarkan Riskesdas tahun 2007 juga didapatkan jumlah yang berpenyakit DM

berdasarkan pemeriksaan glukosa darah di penduduk usia >15 tahun di perkotaan adalah 5,7%, sedangkan yang terganggu toleransi glukosa pada usia >15 tahun di perkotaan adalah 10,2%.³

Komplikasi diabetes ini berhubungan dengan yang terkait pembuluh darah dan biasa digolongkan ke pembuluh darah kecil yang melibatkan mata, ginjal dan syaraf (penyakit mikrovaskular atau mikroangiopati) dan yang besar (penyakit makrovaskular atau makroangiopati) yang juga melibatkan jantung. Diabetes mempercepat pengerasan dan penebalan arteri (aterosklerosis) pembuluh darah besar, yang menyebabkan penyakit jantung koroner, stroke dan nyeri di bawah kaki karena kekurangan pasokan darah (klaudikasio).^{4,5}

Metabolisme abnormal yang menyertai diabetes menyebabkan disfungsi arteri. Kelainan yang berkaitan meliputi hiperglikemia kronis, dislipidemia dan resistensi insulin. Faktor ini membuat arteri rentan terhadap aterosklerosis. Diabetes mengubah fungsi beberapa jenis sel, termasuk endotel, sel otot polos dan trombosit, hal ini menunjukkan tingkat kekacauan vaskular di penyakit ini.⁶ Sel endotel menyediakan metabolisme aktif antara darah dan jaringan yang mengatur aliran darah, pengiriman gizi, koagulasi trombosis dan diapedesis leukosit. Pengidap diabetes akan mengalami hiperglikemia, pelepasan asam lemak bebas yang berlebihan dan resistensi insulin, peristiwa ini akan menyebabkan adanya stres oksidatif, aktivasi protein kinase C dan glikasi nonenzimatik, sehingga terjadi kerusakan fungsi endotel, vasokonstriksi meningkat, demikian pula inflamasi dan trombosisnya.^{7,8}

Diabetes dan aterosklerosis telah mengubah fungsi vasomotor. Secara khusus, pasien DM tipe 2 mengalami gangguan nitrat oksida yang menengahi vasodilatasi. Pasien ini juga mengalami penurunan vasokonstriksi akibat peningkatan endotelin-1 dan angiotensin II dibandingkan dengan pembandingnya. Kebanyakan pasien diabetes mengalami kerusakan saraf otonom perifer, kondisi yang menurunkan resistensi arteri. Mekanisme disfungsi *Vascular Smooth Muscle Cell* (VSMC) dan hipertensi di diabetes berupa peningkatan endotelin-1, angiotensin II dan kelainan aktivitas sistem saraf simpatik secara pasti masih belum diketahui. Trombosit dapat mengatur fungsi vaskular dan berperan serta secara bermakna dalam pembentukan trombus. Kelainan fungsi trombosit dapat mempercepat kemajuan aterosklerosis dan mengakibatkan ruptur plak. Trombosit juga menyebabkan gangguan homeostasis yang terkait kalsium di diabetes. Gangguan pengaturan kalsium dapat menyumbang secara bermakna terhadap aktivitas yang abnormal, karena kalsium intratrombosit

mengatur: perubahan bentuk trombosit, sekresi, agregasi dan pembentukan tromboksan.⁷

Diabetes meningkatkan kemampuan koagulasi darah, sehingga kemungkinan ruptur plak bersifat aterosklerotik akan menghasilkan oklusi dari arteri akibat trombosis. Pasien dengan diabetes tipe 2 berkemampuan fibrinolisis yang lemah karena peningkatan kadar plasminogen aktivator inhibitor 1 jejas yang bersifat aterosklerotik di *nonatheromatous arteries*. Diabetes meningkatkan pelepasan faktor jaringan, yang merupakan prokoagulan kuat dan faktor koagulasi lain seperti: faktor VII dan penurunan antikoagulan endogen seperti: antithrombin III dan protein C. Keberadaan inflamasi juga akan memacu terbentuknya interleukin-6, yang akan mengakibatkan peningkatan pembuatan fibrinogen oleh hati.⁹

Peningkatan ketebalan intima-media atau *Intima-Media Thickness* (IMT) arteri karotis adalah petanda yang baik keberadaan bahaya kardiovaskular. Peningkatan IMT arteri karotis dilaporkan terjadi pada tahap awal aterosklerosis. Selama tujuh belas tahun terakhir, pengukuran peningkatan IMT arteri karotis menggunakan ultrasonografi telah menjadi baku untuk menilai aterosklerosis serta disarankan oleh *American Heart Association* sebagai penilaian noninvasif bahaya kardiovaskular.¹⁰

Apabila pembuluh darah terluka, maka sel endotel akan rusak, sehingga jaringan ikat di bawah endotel akan terbuka. Hal ini akan mencetuskan adesi trombosit yaitu proses tertentu tempatnya melekat di permukaan asing terutama kolagen. Di samping itu trombosit juga akan melekat di zat yang sama lain dan proses ini disebut agregasi trombosit. Agregasi trombosit terjadi karena ada pembentukan ikatan antara fibrinogen dengan reseptor GPIIb/IIIa. Selama agregasi terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat dengan permukaan pseudopodi. Akibat perubahan bentuk ini, maka granula trombosit akan terkumpul ditengah dan berakhir akan melepaskan isinya. Agregasi trombosit akan melekat di endotel, sehingga terbentuk sumbat trombosit yang dapat menutup luka di pembuluh darah.¹¹

Trombin merupakan enzim proteolitik yang salah satu fungsinya akan mengubah fibrinogen menjadi : fibrin monomer dan fibrinopeptida A serta B. Fibrin monomer akan berpolimerisasi menjadi fibrin polimer yang tidak stabil dan mudah larut, sehingga disebut fibrin polimer dapat melarut. Fibrin polimer dapat melarut diubah menjadi fibrin polimer tidak dapat melarut.^{7,11}

Inflamasi terutama diperantarai oleh interaksi fibrinogen dengan leukosit melalui reseptor permukaannya yang dinamakan integrin. Fibrinogen

juga merupakan ligan bagi *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), sehingga meningkatkan interaksi sel endotel dengan monosit melalui jembatan antara MAC-1 di monosit dan ICAM-1 di permukaan sel endotel. Interaksi ini berperan penting bagi adesi leukosit ke endotel vaskular. Ikatan fibrinogen dengan ICAM-1 di permukaan sel endotel juga akan memperantarai adesi trombosit.^{12,13}

Peningkatan fibrinogen juga akan meningkatkan kekentalan darah melalui peningkatan yang terkait plasma dan agregasi eritrosit dan trombosit. Saat kekentalan darah meningkat, maka oksigenasi ke jaringan juga terganggu. Peningkatan fibrinogen juga akan menurunkan kemampuan eritrosit berubah bentuk, sehingga pembuluh darah yang berdiameter lebih kecil dari eritrosit, kekentalannya ditentukan secara langsung oleh kemampuan eritrosit untuk mengubah bentuk. Jika kemampuan eritrosit jadi menurun, maka akan mengakibatkan penurunan aliran darah, sehingga terjadi iskemik.^{13,14}

Dari sudut pandang molekular dan selular, fibrinogen dapat mempengaruhi fenotip plak melalui beberapa mekanisme, yaitu: meningkatkan permeabilitas sel endotel; meningkatkan penimbunan LDL kolesterol; berperan dalam pembentukan sel busa; mengimbas perpindahan monosit dan VSMCs; meningkatkan reaktivitas trombosit atau agregasinya; serta meningkatkan peradangan di jejas aterosklerosis.¹¹

METODE

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Patologi Klinik dan Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan April 2013–Juni 2013. Rancangan penelitian adalah potong silang. Patokan kesertaan adalah pasien terdiagnosis DM berdasarkan petunjuk Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), yang digolongkan oleh peklinik di bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta. Patokan tidak disertakan adalah demam tinggi, pasien dengan: ulkus diabetikum, angka leukosit yang lebih atau kurang dari normal, adanya masa maupun luka di daerah leher kanan maupun kiri yang dapat mengganggu pemeriksaan, penggunaan obat fibrinolitik atau antikoagulan dan gangguan fungsi hati. Keterangan pernyataan kepatutan penelitian didapatkan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Kadar fibrinogen diperiksa dengan metode *Clauss* dengan alat *STA Compact Stago Diagnostica*, IMT arteri karotis komunis diperiksa dengan UGS merk *GE logic P3*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian

Dalam penelitian ini jumlah subjek yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan sebanyak 40 orang. Ciri subjek penelitian meliputi: usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, merokok, kegemukan, dislipidemia dan status pendidikan. Ciri subjek penelitian ditampilkan pula berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorik.

Hasil meneliti menunjukkan sebagian besar subjek penelitian berumur ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 22(55%), sedangkan yang berusia <60 tahun sebanyak 18(45%) orang. Subjek penelitian jenis kelamin laki-laki sebanyak 17(42,5%) dan perempuan sebanyak 23(57,5%). Berdasarkan status pendidikan sebanyak 27(67,5%) subjek penelitian berpendidikan $\leq$ SMA dan yang berpendidikan $>$ SMA 13(32,5%).

Hasil meneliti menunjukkan sebagian besar subjek penelitian berumur ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 22(55%), sedangkan yang berusia <60 tahun sebanyak 18(45%) orang. Subjek penelitian jenis kelamin laki-laki sebanyak 17(42,5%) dan yang perempuan 23 orang (57,5%). Berdasarkan status pendidikan sebanyak 27(67,5%) subjek penelitian berpendidikan $\leq$ SMA dan yang berpendidikan $>$ SMA 13 orang (32,5%).

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

	n	%
Usia:		
≥ 60 th	22	55%
<60 th	18	45%
Jenis kelamin:		
Laki-laki	17	42,5%
Perempuan	23	57,5%
Status pendidikan:		
$\leq$ SMA	27	67,5%
$>$ SMA	13	42,5%
Riwayat hipertensi:		
- Ya	15	37,5%
- Tidak	25	62,5%
Merokok:		
- Ya	7	17,5%
- Tidak	33	82,5%
Kegemukan:		
Ya	21	52,5%
Tidak	19	47,5%
Dislipidemia:		
Ya	24	60%
Tidak	16	40%

Ket: GDP : Gula Darah Puasa

GD2PP: Gula Darah dua jam Post Prandial

Tabel 2. Ciri subjek penelitian berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorik

Variabel	Rerata	SB
IMT (mm)	1,04	0,22
Lama mengidap DM (tahun)	8,25	7,71
Umur (tahun)	58,46	10,89
BMI	25,46	0,43
Fibrinogen (mg/dL)	308,80	96,19
GDP (mg/dL)	149,70	53,67
GD2PP (mg/dL)	198,52	76,69
LDL (mg/dL)	133,85	13,73
HDL (mg/dL)	49,92	3,67
Trigliserida (mg/dL)	142,15	67,62
Kolesterol (mg/dL)	203,40	44,70
HbA1c	8,62	2,28

Subjek penelitian yang mengaku tidak ber riwayat hipertensi sebanyak 25(62,5%) dan yang mengidap penyakit tersebut sebanyak 15(37,5%). Sebagian besar subjek penelitian juga mengaku tidak merokok, yaitu sebanyak 33(82,5%), sedangkan yang menyatakan merokok 7 orang (17,5%).

Dua puluh satu (52,5%) subjek penelitian termasuk dalam patokan kegemukan dan yang 19 orang (47,5%) tidak termasuk kondisi tersebut. Sebanyak 24(60%) subjek penelitian termasuk berpatokan dislipidemia dan 16 orang (40%) tidak termasuk kondisi tersebut.

Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk beberapa variabel penelitian berdasarkan IMT arteri karotis komunis. Data beberapa variabel ditransformasikan untuk menormalkan penyebarannya.

Ketebalan lapisan intima-media arteri karotis komunis dibagi menjadi 2, yaitu $\geq 1,1\text{mm}$ sebanyak 18 orang dan $<1,1\text{mm}$ sebanyak 22 orang. Data

ditampilkan dalam bentuk rerata $\pm$ SB. Perbandingan rerata variabel dilakukan terhadap ketebalan lapisan intima-media dengan menggunakan uji *independent t* untuk data yang bersebaran normal. Sedangkan data yang bersebaran tidak normal dilakukan uji nonparametrik *Mann Whitney* untuk melihat perbandingan variabel dengan ketebalan lapisan intima-media arteri karotis komunis.

Rerata BMI subjek penelitian adalah $25,46 \pm 0,43$, ketika diuji *Mann Whitney* disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna antara BMI kelompok IMT karotis komunis $\geq 1,1\text{mm}$ dan IMT karotis komunis $<1,1\text{mm}$. Hasil meneliti ini berbeda dengan telitian yang dilakukan oleh Schiel *et al*¹⁵, yang menunjukkan perbedaan bermakna rerata BMI di kelompok IMT karotis komunis $\geq 0,45\text{mm}$ dibandingkan dengan yang $<0,45\text{mm}$. Telitian Schiel ini dilakukan di subjek anak-anak dan remaja.¹⁵

Fibrinogen mempunyai perbedaan rerata yang bermakna berdasarkan IMT karotis komunis, yaitu IMT karotis komunis $\geq 1,1\text{mm}$ rerata kadar fibrinogen plasma adalah $342,72 \pm 102,2$ dan yang $<1,1\text{mm}$ reratanya $275,59 \pm 81,2$ dengan $p = 0,015$. Telitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Magyar *et al*¹⁶ di pasien yang berusia <55 tahun. Hal tersebut menunjukan bahwa kadar fibrinogen plasma paling tinggi pada peningkatan IMT arteri karotis kuartil tertinggi, dengan perbedaan yang bermakna antaranya dengan $p = 0,007$.¹⁶

Variabel penelitian meliputi: GDP, GD2PP, kolesterol jumlah keseluruhan, LDL, HDL, trigliserida dan HbA1c, kesemuanya menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna berdasarkan penebalan intima media arteri karotis. Hal ini mungkin di sebabkan karena peneliti tidak dapat mengawasi pengobatan subjek penelitian. Telitian yang dilakukan oleh Szostak *et al*.¹⁷, menunjukkan hasil yang sedikit berbeda

Tabel 3. Uji beda rerata beberapa variabel berdasarkan IMT arteri karotis komunis $\geq 1,1\text{mm}$ dan $<1,1\text{mm}$

Variabel	IMT		P
	($\geq 1,1\text{mm}$) n=18 (rerata $\pm$ SB)	($<1,1\text{mm}$) n=22 (rerata $\pm$ SB)	
BMI	25,15 $\pm$ 2,48	25,72 $\pm$ 5,4	0,807**
Fibrinogen (mg/dL) (T)	342,72 $\pm$ 102,21	275,59 $\pm$ 81,22	0,015*
GDP (mg/dL) (T)	157,67 $\pm$ 54,06	143,18 $\pm$ 53,74	0,357*
GD2PP (mg/dL) (T)	215,33 $\pm$ 81,84	184,77 $\pm$ 71,13	0,235*
LDL (mg/dL)	143,17 $\pm$ 30,42	126 $\pm$ 48,62	0,206*
HDL (mg/dL) (T)	48,84 $\pm$ 15,52	50,80 $\pm$ 12,34	0,534*
Trigliserida (mg/dL) (T)	143,6 $\pm$ 65,73	140,95 $\pm$ 70,63	0,736*
Kolesterol (mg/dL)	210,94 $\pm$ 40,41	197,23 $\pm$ 47,90	0,333*
HbA1c (T)	8,76 $\pm$ 2,64	8,51 $\pm$ 1,99	0,834*
Lama mengidap DM	7,94 $\pm$ 7,28	8,55 $\pm$ 8,19	0,989**
Umur	61,33 $\pm$ 9,79	56,73 $\pm$ 11,92	0,196*

Keterangan: (T) = transformasi data dengan rumus log 10, (*) = diuji dengan independent t test, (**) = uji Mann Whitney

dengan penelitian ini. Di kajian Szoztak *et al.*¹⁷, subjek penelitian adalah orang dewasa sehat. Di telitian tersebut didapatkan hasil bahwa glukosa, HDL dan HbA1c mempunyai rerata kadar yang berbeda secara bermakna di subjek penelitian yang mempunyai IMT karotis komunis $\leq 0,6\text{mm}$ dibandingkan dengan IMT karotis komunis $> 0,6\text{mm}$ ($p=0,045$; $0,012$ dan $0,044$). Rerata jumlah keseluruhan: kolesterol, LDL, trigliserida tidak berbeda secara bermakna saat dibandingkan, berdasarkan IMT karotis komunis $\leq 0,6\text{mm}$ dan yang $> 0,6\text{mm}$.¹⁷

Schiell *et al.*¹⁵, melaporkan bahwa rerata: umur, GDP, GD2PP, jumlah keseluruhan kolesterol, kolesterol LDL dan trigliserida tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok IMT karotis komunis $\geq 0,45\text{mm}$ dan yang $< 0,45\text{mm}$. Hal ini menunjukkan bahwa hasil meneliti variabel yang mempengaruhi IMT karotis komunis menunjukan hasil yang beragam.¹⁵

Kenasaban IMT arteri karotis komunis

Pada penelitian ini dilakukan analisis kenasaban untuk mengetahui hubungan antara IMT arteri karotis komunis dengan beberapa variabel penelitian. Analisis kenasaban yang digunakan adalah uji kenasaban Pearson jika data tersebar normal dan *Spearman* untuk data yang sebarannya tidak seperti itu.

Hasil analisis kenasaban antara beberapa variabel penelitian dengan IMT arteri karotis komunis ditampilkan di Tabel 4. Kenasaban didapatkan positif antara kadar fibrinogen plasma dengan/dan lapisan intima-media arteri karotis komunis dan koefisien korelasi $r = 0,36$ dan $p = 0,021$. Didapatkan pula kenasaban positif antara umur dan ketebalan lapisan intima media arteria karotis komunis berkoefisien kenasaban $r = 0,314$ dengan $p = 0,048$.

Tabel 4. Kenasaban beberapa variabel dengan IMT arteri karotis komunis

Variabel	Koefisien kenasaban	P
BMI	-0,034	0,836##
Fibrinogen	0,361	0,021#
GDP	0,023	0,888#
GD2PP	0,204	0,206#
Jumlah keseluruhan kolesterol	0,101	0,537#
LDL	0,157	0,335#
HDL	-0,045	0,785#
Trigliserida	0,072	0,660#
HbA1c	0,220	0,894#
Lama mengidap DM	0,131	0,489##
Umur	0,314	0,048#

Keterangan: # = uji kenasaban Pearson; ## = uji kenasaban Spearman

Telitian yang dilakukan Palarmo *et al.*¹⁸, menunjukkan hasil fibrinogen bernasab positif dengan IMT arteri karotis komunis, berkoefisien kenasaban $r = 0,18$ dan $p = < 0,001$. Umur bernasab positif dengan IMT arteri karotis komunis yang berkoefisien kenasaban $r = 0,36$ dan $p < 0,001$. Sedikit berbeda dengan glukosa yang bernasab positif dan berkoefisien kenasaban $r = 0,17$ dan $p < 0,001$, jumlah keseluruhan kolesterol yang bernasab positif dengan koefisien kenasaban $r = 0,11$ dan $p = 0,02$, LDL juga bernasab yang positif dengan koefisien kenasaban $r = 0,11$ dan $p = 0,01$. Telitian oleh Palarmo¹⁸ ini juga menunjukkan hasil bahwa HDL bernasab negatif dengan $r = -0,01$ dan p yang tidak bermakna, begitu pula dengan trigliserida yang bernasab positif dengan $r = 0,05$ dan p yang tidak bermakna. Telitian oleh Palarmo ini dilakukan di subjek yang sehat.¹⁸

Telitian yang dilakukan oleh Gupta *et al.*¹⁹, menunjukkan hasil bahwa HbA1c bernasab positif dengan IMT karotis komunis dan berkoefisien kenasaban $r = 0,51$ serta $p = 0,019$. Serum kolesterol juga bernasab positif dengan IMT karotis komunis yang berkoefisien kenasaban $r = 0,48$ dan $p = 0,002$. Dan LDL kolesterol juga bernasab positif dengan IMT arteri karotis komunis dan berkoefisien kenasaban $r = 0,44$ dan $p = 0,017$. Penelitian ini dilakukan di pasien DM tipe 1.¹⁹

Analisis multivariabel

Analisis multivariabel dilakukan untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap IMT karotis komunis. Hasil analisis multivariabel didapatkan persamaan regresi linier berganda untuk meramalkan IMT karotis komunis = $0,196 + 0,007$ (umur) + $0,001$ (GD2PP) + $0,001$ (fibrinogen).

Berdasarkan persamaan regresi linier berganda pada penelitian ini, maka IMT arteri karotis komunis dapat diramalkan. Variabel yang mempengaruhi ramalan ini adalah: umur pasien, kadar GD2PP dan yang terkait fibrinogen plasma.

Umur adalah salah satu faktor yang mempengaruhi penebalan lapisan intima-media arteri karotis komunis terjadi, semakin bertambah umur seseorang, maka semakin tebal intima-media arteri karotis komunisnya. Dalam telitian Juonala *et al.*²⁰, disebutkan bahwa ketebalan lapisan intima-media arteri karotis komunis akan meningkat sebesar $5.7 \pm 0.4 \mu\text{m}/\text{tahun}$.²⁰ Kajian yang dilakukan oleh ARIC pada tahun 2000 terhadap 14.214 pasien yang berusia antara 45–64 tahun dan dilakukan tindak lanjut antara 6–9 tahun kemudian, didapatkan peningkatan IMT karotis komunis rata-rata $0,18\text{mm}$.²¹ Telitian yang dilakukan Polak *et al.*²², di 3316 subjek penelitian dengan rerata umur yang bersangkutan 58 tahun, didapatkan hasil bahwa

terdapat hubungan antara umur dan peningkatan IMT karotis komunis. Yaitu IMT karotis komunis meningkat 0,007mm/tahun.²²

Di orang sehat tanpa diabetes, kadar Glukosa Darah dua jam *Post Prandial* (GD2PP) biasanya <140mg/dL dan puncak kadar glukosa satu (1) jam setelah makan dan akan kembali seperti biasa antara 2–3 jam setelah makan. Di subjek diabetes glukosa setelah makan biasanya tinggi terus, hal ini disebabkan karena respons insulin tahap pertama berkurang. Meskipun terdapat beberapa perbedaan pendapat perlu dipentingkan GD2PP sebagai kontrol glukosa pasien DM. Namun, penelitian nonDM menunjukkan bahwa GD2PP merupakan faktor bahaya yang mandiri terhadap IMT arteri karotis komunis.²² Telitian oleh Soonthornpun *et al.*²³, menunjukkan bahwa hiperglikemia pascamakan, khususnya dua (2) jam sesudah bersantap berhubungan dengan kadar HbA1c yang tinggi.²³

Telitian yang dilakukan oleh Bastyr *et al.*²⁴, menunjukkan bahwa pengobatan yang fokus pada penurunan kadar glukosa sesudah bersantap lebih baik dalam penurunan HbA1c dibandingkan dengan pada penurunan Glukosa Darah Puasa (GDP). Penelitian di subjek yang mengalami diabetes gestasional menunjukkan target pengobatan penurunan Glukosa Darah *Post Prandial* (GDPP) lebih baik untuk yang kadar HbA1c jika diperbandingkan dengan yang untuk menurunkan GDP.²⁴

SIMPULAN

Antara kadar fibrinogen plasma dan ketebalan lapisan intima-media arteri karotis komunis di pasien DM tipe 2 terdapat kenasaban positif yang lemah. Di samping itu terdapat pula kenasaban positif yang lemah antara umur dan ketebalan lapisan tunika intima arteri karotis komunis di pengidap DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suyono S. Diabetes Melitus Di Indonesia, Jakarta, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2009; 5: 1874–78.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R. Global Prevalence of Diabetes, Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
3. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDA). Jakarta, Laporan Nasional tahun 2007 Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI, 2007; 156–157.
4. Mathur R. Diabetes Mellitus (Diabetes Type 1, Diabetes Type 2) Available from: www.medicinenet.com/diabetes-mellitus/article.html 12April2012.
5. Waspadij S. Komplikasi Kronik Diabetes : Mekanisme Terjadinya, Diagnosis dan Strategi Pengelolaan, Jakarta, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2009; 5: 1906–10.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis Epidemiology, Pathophysiology and Management. *JAMA*. 2002; 287: 2570–81.
7. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular Mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*. 2002; 1: 1–10.
8. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, *et al.* Diabetes mellitus and thrombosis. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 371–377.
9. Chodakauskas T, Feinstein. Non-invasive measurement of surrogate markers of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness (c-IMT). Available from: www.vivid7ultrasound.com/Vivid-7-IMT-Brochure.pdf (12 April 2012)
10. Oesman F, Setiabudy RD. Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis. Hemostasis dan Trombosis. 2009; 4: 1–15.
11. Borissoff JL, Spronk HMH, Cate HT. Mechanisms of Disease The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1746–60
12. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med*. 2003; 96: 711–729.
13. Tsakadze NL, Zhao Z, D'Souza S. Interactions of Intercellular Adhesion Molecule-1 with Fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12: 101–108.
14. Reinhart WH. Fibrinogen—Marker or Mediator of Vascular Disease? *Vascular medicine*. 2003; 8: 211–216.
15. Schiel R, Beltschikow W, Radon S, Kramer G, Perenthalen T, Stein G. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Associations with Cardiovascular Risk Factors in obese and overweight Children and Adolescent. *Eur J Med Res* 2007; 12: 503–508
16. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre J, *et al.* Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*. 2003; 34: 58–63.
17. Szoztak D, Szamotulska K, Maj A. Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and birthweight in young males. *Kardiologi Pol*. 2011; 69: 673–678.
18. Paramo JA, Belouqui O, Rontal C, Benito A, Orbe J. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Hematologica*. 2004; 89: 1226–1231.
19. Gupta A, Yadav S, Gupta VK. Carotid intima-media thickness (cIMT) and correlation to cardiac risk factors in adolescent type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2013; 4 (2): 12–13.
20. Juonala M, Ka ho nen M, Laitine T, Ka ho nen NH, Jokinen E, Taittonen L. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European Heart Journal*. 2008; 29: 1198–1206.
21. Stein JH. Carotid Intima-media Thickness And Vascular Age: You Are Only as Old as Your Arteries Look. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 686–9.
22. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, D'Agostino RB. Associations of Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT) With Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease. *J Ultrasound Med*. 2010; 29: 1759–1768.
23. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *PubMed*. 1999; 144: 229–35.
24. Parkin, CG, Brooks N. Is Postprandial Glucose Control Important? Is It Practical In Primary Care Settings? *Clinical Diabetes*. 2002; 20: 71–76.