

**KADAR HOMOSISTEIN PLASMA  
PADA PENDERITA DM TIPE II  
DENGAN GANGGUAN VASKULER PERIFER**

**KHOLID UBED**

**TESIS**

**Untuk memenuhi salah satu syarat  
Memperoleh gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam  
Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM DR. KARIADI  
SEMARANG**

**2001**

**LEMBAR PENGESAHAN PERBAIKAN  
KARYA AKHIR**

**KADAR HOMOSISTEIN PLASMA  
PADA PENDERITA DM TIPE II  
DENGAN GANGGUAN VASKULER PERIFER**

Dibacakan tanggal : 1 November 2001

Oleh :

**Kholid Ubed**

Pembimbing / Konsultan :



Koordinator Penelitian :



**Prof. DR. Dr. R Djokomoeljanto, SpPD-KE. Dr. F Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
Laporan penelitian karya akhir

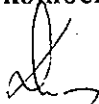
**KADAR HOMOSISTEIN PLASMA  
PADA PENDERITA DM TIPE II  
DENGAN GANGGUAN VASKULER PERIFER**

Diajukan oleh :

Kholid Ubed

Disetujui oleh :

1. Pembimbing / Konsultan penelitian :  
**Prof. DR. Dr. RRJ Djokomoeljanto, SpPD-KE.**



2. Konsultan statistik :  
**Drg. Henry Setiawan**



3. Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis 1  
(PPDS 1) Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
FK. UNDIP/RSDK Dr. Kariadi Semarang  
**Dr. Murni Indrasti, SpPD.**



4. Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
FK. UNDIP/RSDK Dr. Kariadi Semarang  
**DR. Dr. Darmono, SpPD-KE.**



## KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena atas karunia dan nikmat yang diberikanNya, penelitian kami yang berjudul 'KADAR HOMOSISTEIN PLASMA PADA PENDERITA DM TIPE II DENGAN GANGGUAN VASKULER PERIFER' ini dapat kami selesaikan.

Laporan penelitian ini dibuat sebagai karya tulis akhir dalam rangka mengikuti Progran Pendidikan Dokter Spesialis I ( PPDS I ) Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi semarang.

Dengan terselesaikannya karya tulis ini, perkenankanlah kami menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. DR. Dr. RRJ Djokomoeljanto SpPD-KE, sebagai Guru Besar, pembimbing dan konsultan penelitian pada karya tulis penelitian ini dari Sub Bagian Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan dan dalam pelaksanaan dan pembuatan penelitian karya akhir kami.
2. Para Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan.
3. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE, sebagai Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan.

4. Dr. Murni Indrasti, SpPD, sebagai Ketua Program Studi PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan.
5. Dr. F. Soemanto PM, SpPD-KGEH, MSc, sebagai koordinator tim proposal dan karya akhir beserta seluruh timnya dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan, dan dalam pembuatan dan pelaksanaan penelitian karya akhir kami ini.
6. Drg. Henry S, sebagai konsultan statistik, Staf FK-UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama pembuatan penelitian karya akhir kami ini.
7. Seluruh Kepala Sub Bagian dan Staf Pengajar dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti pendidikan.
8. Pimpinan dan seluruh karyawan FK UNDIP dan RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kesempatan dan kerjasama yang diberikan kepada kami untuk mengikuti pendidikan ini.
9. Pimpinan dan seluruh karyawan Lab. Klinik Prodia Semarang khususnya, atas kerjasama dan bantuannya hingga penelitian ini dapat terlaksana sampai penyusunan karya akhir kami.
10. Seluruh rekan sejawat Residen, Paramedik dan karyawan administrasi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kerjasama

dan bantuannya mulai kami mengikuti pendidikan hingga penelitian ini dapat terlaksana sampai penyusunan karya akhir kami ini.

11. Kedua orang tua kami ( Almarhum ) yang telah meletakkan sendi-sendi agama, berakhlak yang baik, menghormati orang lain, rendah hati dan berlaku sosial. Semoga amal dan ibadah beliau diterima disisiNya, Amin 3x.

12. Istri dan ketiga anakku tercinta, yang dengan setia, penuh pengorbanan dan pengertiannya mendampingi kami baik diwaktu suka dan duka, sehingga kami dapat menyelesaikan pendidikan dan karya akhir ini.

Penulis sangat menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saran dan kritik sangat kami harapkan demi penyempurnaannya. Semoga karya ilmiah ini bermanfaat dan dapat menambah wawasan keilmuan bagi yang membutuhkan.

Semarang, 10 Agustus 2001.

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL, GAMBAR DAN GRAFIK .....	viii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1. LATAR BELAKANG .....	1
2. RUMUSAN MASALAH.....	3
3. TUJUAN PENELITIAN	
Tujuan umum .....	3
Tujuan khusus.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
I GANGGUAN VASKULER PERIFER PADA DM – II .....	4
I.1. Faktor genetik.....	4
I.2. Faktor metabolik.....	5
a. <i>Hiperglikemi</i>	
a.1. Jalur sorbitol.....	5
a.2. Perubahan potensial redoks.....	6
a.3. Aktivasi protein kinase C ( PKC ) dan jalur Diasilgliserol.....	6
a.4. Glikosilasi non enzimatik.....	6
b. <i>Dislipidemia</i> .....	7
II. HOMOSISTEIN.....	9
a. Struktur kimia .....	10
b. Metabolisme homosistein.....	12
III. PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS PADA HIPERHOMOSISTEINEMIA.....	15
KERANGKA TEORI.....	17
KERANGKA KONSEP.....	18

### **BAB III. METODOLOGI PENELITIAN**

1. DESAIN PENELITIAN.....	19
2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	19
3. POPULASI PENELITIAN.....	19
Kriteria inklusi.....	19
Kriteria eklusi.....	19
4. BESAR SAMPEL.....	20
5. PERSONALIA PENELITIAN.....	20
6. DEFINISI OPERASIONAL.....	20
ALUR PENELITIAN.....	22
TATA CARA KERJA PENELITIAN.....	23

### **BAB IV. HASIL PENELITIAN**

1. Karakteristik subyek.....	24
2. Hasil pemeriksaan kimia darah.....	27
3. Korelasi kadar homosistein plasma dengan API.....	30
4. Korelasi API dengan kolesterol.....	32
5. Korelasi API dengan HDL, LDL dan Trigliserida.....	33
6. Korelasi antara API dengan ulkus kaki kumulatif.....	33
7. Korelasi antara homosistein dengan neuropati otonom jantung & iskemia.....	34

### **BAB V. PEMBAHASAN**

1. Karakteristik responden.....	35
2. Kimia darah.....	37
3. Homosistein.....	39
4. Korelasi Homosistein plasma dengan API.....	40
5. Korelasi API terendah dengan Kolesterol, HDL, LDL dan Trigliserida.....	41
6. Korelasi antara API terendah dengan ulkus kaki kumulatif.....	42
7. Korelasi homosistein dengan iskemia, neuropati otonom jantung ...	42



<b>KETERBATASAN PENELITIAN.....</b>	<b>43</b>
<b>KESIMPULAN.....</b>	<b>44</b>
<b>SARAN.....</b>	<b>45</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN.....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR TABEL, GAMBAR DAN GRAFIK

### TABEL

1. Tabel 1. Homosistein plasma total ( tHcy ).....12
2. Tabel 2. Faktor-faktor yang ikut menentukan kadar homosistein.....14
3. Tabel 3. Karakteristik responden.....25
4. Tabel 4. Kejadian iskemia, NOJ, ulkus DM, retinopati DM dan neuropati DM..26
5. Tabel 5. Penyajian mean dan standart deviasi pemeriksaan kimia darah.....27
6. Tabel 6. Rangkuman uji korelasi antara API dengan kadar HDL, LDL dan Trigliserida .....33
7. Tabel 7. Korelasi homosistein dengan neuropati otonom jantung & iskemia...34
8. Tabel 8. Perbandingan Kolesterol, trigliserida dan HDL bila dibagi dalam tiga kelompok dengan DIAB CARE ASIA-INDONESIA ( Soegondo dkk ).....38
9. Tabel 17. Perbandingan beberapa hasil studi tentang homosistein. ....40

### GAMBAR

1. Gb. 1. *Pie diagram* karakteristik penderita berdasarkan jenis kelamin.....26

### GRAFIK

1. Grafik 2. Distribusi kadar homosistein plasma puasa. ....28
2. Grafik 2. Distribusi kadar homosistein plasma normal & hiperhomosisteinemia..29
3. Grafik 3. Scatter-Plot API terhadap kadar homosistein plasma. ....30
4. Grafik 4. Box-Plot hubungan berbagai kategori API dengan kadar homosistein plasma .....31
5. Grafik 5. Scatter – Plot hubungan API dengan kolesterol .....32

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko major dan independen terhadap penyakit vaskuler, termasuk gangguan vaskuler perifer pada DM tipe II, yang pada akhirnya akan menjadi kaki diabetik, sebagai komplikasi DM yang ditakuti.

**Obyektif :** Mengetahui pola kadar homosistein plasma pada penderita DM tipe 2 dengan gangguan vaskuler perifer, dan hubungannya homosistein dan kolesterol dengan berbagai derajat gangguan vaskuler perifer.

**Metodologi :** Studi ini bersifat 'cross sectional' yang mengikutkan 30 responden penderita DM tipe 2 dengan gangguan vaskuler perifer, yang ditentukan dengan API < 0,9. Usia responden antara 40 – 80 tahun dan lama menderita DM lebih 5 tahun. Penderita dengan gangguan fungsi ginjal berat dieksklusi. Kami melakukannya di RSDK Semarang, dari bulan oktober 2000 sampai bulan april 2001. API diperiksa dengan Doppler. Homosistein diperiksa dengan metode *Flourescence Polarisation Immunoassay*, dengan reagen/alat Abbott / IMX. Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah : untuk sajian diskriptif adalah *range*, *median*, rerata dan simpang baku ( SB ); koefesien korelasi Pearson dihitung dengan program SPSS 10,0. Dinyatakan bermakna bila  $p < 0,05$ .

**Hasil :** Dari 30 responden didapatkan rerata kadar homosistein plasmanya  $14,3 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$ . Hiperhomosisteinemia ( $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ ) terdapat pada 12 ( 40% ) responden. Terdapat hubungan yang kuat antara kadar homosistein plasma dengan nilai API, dimana makin rendah nilai API makin tinggi kadar homosistein plasmanya, dan hubungan ini secara statistik bermakna dengan  $r = - 0,82$  dan  $p = 0,0001$ . Tidak terdapat hubungan antara API dan kolesterol ( $r = 0,29$  and  $p = 0,115$ ).

**Kesimpulan :** adanya hubungan yang kuat antara kadar homosistein plasma dengan API, dimana makin rendah nilai API makin tinggi kadar homosisteinnya.

Hubungan antara kolesterol dan nilai API tidak bermakna.

## ABSTRACT

**Background.** Hyperhomocysteinemia is a major and independent risk factor of vascular disease. One of the vascular diseases in DM type II is peripheral vascular disturbance, which finally becomes diabetic foot as a terrible diabetic complication.

**Objective.** To determine the pattern of plasma total homocysteine concentration in DM type II patients with peripheral vascular disease ( PVD ) and to find whether there is an association between plasma homocysteine and cholesterol with various stage of PVD.

**Methods.** A cross sectional study had been conducted at Dr. Kariadi Hospital Semarang, during Oktober 2000 to April 2001. Thirty DM type II patients with PVD – who were diagnosed with low ankle to brachial pressure index ( API ) score  $< 0,9$ . Age between 40 – 80 years, had suffered DM more than 5 years and had no severe renal dysfunction were enrolled in this study. API was examined using Doppler, and *Flourescence Polarisation Immunoassay* analyser was used to measure homocysteine using Abbott / IMX as reagen / tool. Statistical analysis descriptive presentation were ; range, median, mean & standard deviasi; Pearson correlation coefficient was measured using SPSS 10,0 programme; Correlation was significant if  $p < 0,05$ .

**Result.** From 30 eligible respondents, the average of plasma homocysteine concentration was  $14,3 \pm 6,9 \mu\text{m/L}$  and 12 ( 40% ) among them were hyperhomocysteineme (  $> 15 \mu\text{m/L}$  ). We found strong association between plasma homocystein concentration with API score, which in an inverse linear relationship between API score and plasma homocysteine concentration ( $r = -0,82$  and  $p = 0,0001$ ). There was no association between plasma cholesterol and API score ( $r = 0,29$  and  $p = 0,115$ ).

**Conclusion.** There was strong inverse linear relationship between API score and plasma homocysteine concentration. We found no association between cholesterol and API score.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I. 1. LATAR BELAKANG.

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit kronis yang memerlukan perawatan medis dan edukasi secara terus menerus untuk mencegah timbulnya komplikasi akut dan mengurangi risiko terjadinya komplikasi jangka panjang. Perawatan dan pengobatannya memerlukan tim yang terpadu dan harus memenuhi standar yang telah ditetapkan. <sup>(1)</sup>

Standar yang telah ditetapkan diantaranya menjaga agar gula darah normal atau mendekati normal, dengan harapan komplikasi baik yang akut berupa ketoasidosis diabetik dan hiperosmoler nonketotik dapat dihindari. Sesuai hasil survei DCCT (*Diabetic Control and Complication Trial*), dengan mengendalikan kadar gula darah dapat menurunkan komplikasi akut dan kronis dan menurunkan angka kesakitan dan kematian. Termasuk disini angiopati, neuropati dan berbagai risiko lain yang dapat meningkatkan kejadian angiopati termasuk pengendalian lemak darah. <sup>(1)</sup>

Salah satu komplikasi kronis yang ditakuti sampai saat ini adalah kaki diabetik, oleh karena dapat menimbulkan cacat dan kematian. Nasib pasien diabetes melitus dengan persoalan kaki sampai saat ini umumnya masih sangat mengecewakan, baik bagi pasiennya sendiri maupun dokter yang merawat. Biaya yang harus ditanggung untuk mengatasi persoalan kaki diabetik sangat besar apalagi kalau juga dihitung kerugian dan biaya tidak langsung akibat kecacatan dan ketidak hadiran pasien dari pekerjaannya. <sup>(2)</sup>

Prevalensi kaki diabetik pada penduduk berkisar antara 2 – 10 %. Di Jakarta pada survei populasi tahun 1983 mendapatkan ulkus / bekas ulkus diabetik sebesar 2,4%. Angka kematian dan amputasi masih sangat tinggi masing-masing sebesar 23% dan 32,5%. Di Amerika 20% penderita yang dirawat disebabkan oleh ulkus diabetik. Sementara di Indonesia

sekitar 80%. Risiko amputasi relatif meningkat 15 kali, sehingga masalah ini perlu mendapat perhatian yang serius. <sup>(2,3)</sup>

Observasi yang telah dilakukan oleh Mc. Cully ( 1969 ) terhadap penderita hiperhomosisteinemia, melalui otopsi penderita yang telah meninggal dunia, menunjukkan adanya trombosis arteri dan aterosklerosis yang luas. Dari dasar observasi ini Mc. Cully membuat suatu hipotesis bahwa hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan penyakit vaskuler yaitu aterosklerosis. <sup>(4)</sup>

Berbagai investigasi untuk membuktikan hipotesis Mc. Cully telah dilakukan, dan hasilnya baru-baru ini diyakini bahwa hiperhomosisteinemia merupakan salah satu faktor risiko yang independen terhadap terjadinya aterosklerosis dan aterotrombosis. <sup>(4)</sup>

Ray JG dalam studi meta-analisisnya terhadap hubungan antara hiperhomosisteinemia dengan kelainan vaskuler, mengatakan : bahwa dari 25 studi baik yang *case-control* maupun *cross-sectional*, mendapatkan hubungan yang signifikan antara hiperhomosisteinemia dengan kelainan vaskuler, masing-masing untuk kelainan pembuluh darah koroner dengan odds ratio ( OR ) 1,7, kelainan pembuluh darah serebral dengan OR 2,5, dan untuk kelainan pembuluh darah perifer dengan OR 6,8. <sup>(5)</sup>

Ketut S dkk, dalam studinya pada 22 penderita DM tipe II mendapatkan rata – rata kadar homosistein plasma  $13,12 \pm 7,42 \mu\text{mol/L}$  , dan mendapatkan hiperhomosisteinemia pada 5 dari 22 penderita, sedang dari 11 kontrol ( orang normal / bukan penderita DM ) mendapatkan rata – rata kadar homosistein plasma  $10,65 \pm 1,49 \mu\text{mol/L}$  dan tidak satupun dengan hiperhomosisteinemia. <sup>(6)</sup>

Homosistein sebagai salah satu faktor risiko penting penyakit vaskuler ( perifer, serebro dan karsdiiovaskuler ) sejajar dengan faktor risiko utama lain seperti kolesterol, merokok, hipertensi dan diabetes melitus. <sup>(7)</sup>

## **I. 2. RUMUSAN MASALAH.**

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan diatas, maka yang menjadi pertanyaan dalam penelitian ini adalah : Bagaimanakah pola kadar homosistein plasma pada penderita DM tipe II dengan gangguan vaskuler perifer ?.

## **I. 3. TUJUAN PENELITIAN**

### **Tujuan umum :**

Untuk mengetahui pola kadar homosistein plasma pada penderita DM tipe II dengan gangguan vaskuler perifer yang dirawat di RSDK semarang.

### **Tujuan khusus :**

1. Untuk mengetahui bagaimana pola kadar homosistein plasma penderita DM tipe II dengan berbagai derajat gangguan vaskuler perifer yang dirawat di RSDK.
2. Untuk mengetahui korelasi homosistein dengan *ankle-brachial pressure index (API)*.
3. Untuk mengetahui korelasi kolesterol, HDL, LDL dan Trigliserida dengan *ankle-brachial pressure index (API)*.

## **I. 4. Manfaat penelitian**

### **A. Manfaat ilmiah**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai :

1. Pola kadar homosistein plasma penderita DM tipe 2 dengan gangguan vaskuler perifer, khususnya di Semarang.
2. Mengetahui hubungan kadar homosistein plasma dengan gangguan vaskuler perifer pada penderita DM tipe 2.
3. Data awal untuk penelitian lanjutan

### **B. Manfaat praktis**

1. Perlunya mengendalikan kadar homosistein plasma pada nilai normal, agar kejadian gangguan vaskuler perifer pada DM tipe 2 dapat diturunkan.
2. Memperbaiki kualitas hidup penderita DM tipe 2 dengan menurunkan kejadian komplikasi kronis.

## **BAB II.**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II. 1. GANGGUAN VASKULER PERIFER PADA DM – II.**

Salah satu risiko yang ditakuti pada penderita diabetes adalah kaki dibetuk, oleh karena memiliki risiko yang tinggi untuk berkembang menjadi penyakit yang serius dan sering mengakibatkan hilangnya kaki karena amputasi. Di negara berkembang prevalensi kaki diabetik jauh lebih besar dibanding negara maju, yaitu antara 2 – 4%. Di Singapura diperkirakan satu kaki diamputasi perhari karena gangren sekunder akibat diabetes. <sup>(8,9)</sup>

Kaki diabetes merupakan komplikasi aterosklerosis kedua tersering sesudah aterosklerosis pembuluh koroner, dan yang terserang pembuluh darah tungkai bawah. Umumnya kelainan ini dikenal sebagai PVD (*peripheral vascular disease*). Ada 3 faktor yang dipandang sebagai predisposisi kerusakan jaringan pada kaki diabetes, yaitu *neuropati*, *PVD* dan *infeksi*. Jarang sekali infeksi sebagai faktor tunggal, tetapi seringkali merupakan komplikasi iskemia maupun neuropati. Dari segi praktis maka KKD dapat dipandang sebagai satu kesatuan dari 2 elemen yaitu kaki iskemia (*ischemi foot*) dan kaki neuropatik (*neuropatic foot*). Pada kaki neuropatik saraf somatik dan otonom rusak. <sup>(3)</sup>

Banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis pada DM, diantaranya adalah :

#### **1. Faktor Genetik.**

Kepekaan pembuluh darah penderita DM terhadap gula darah sangat ditentukan oleh faktor genetik yaitu tipe HLA ( Human Leococyte Antigen ). Genetik dengan tipe HLA-B8, HLA-B15, HLA-DR3, HLA-DR4 dan HLA-B18 mempunyai kepekaan yang tinggi terhadap gula darah yang relatif rendah ( sekitar 200 mg% ), dimana pada kadar tersebut sudah dapat



merusak pembuluh darah. Faktor genetik lebih berperan pada penderita DM tipe II dibanding DM tipe I. <sup>(10,11)</sup>

## 2. Faktor Metabolik.

Faktor metabolik utama yang mempengaruhi komplikasi vaskuler adalah : *hiperglikemi dan dislipidemi.*

a. *Hiperglikemi.* Diduga komplikasi vaskuler akibat hiperglikemi melalui :

### a.1. *Jalur Sorbitol*

Dasar postulat ini adalah bahwa glukosa dapat diubah menjadi sorbitol oleh enzim aldose reductase yang ada pada kebanyakan sel. Dalam keadaan normoglikemi kadar sorbitol intrasel rendah, seiring dengan meningkatnya kadar glukosa darah, kadar sorbitol intrasel sel juga akan meningkat. Sorbitol akan dirubah oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa dan akan menghasilkan *reduced nicotinamide adenine dinucleotida (NADH)*. Perubahan sorbitol ini lambat dan sorbitol tidak dapat menembus membran sel sehingga akan terjadi akumulasi sorbitol dalam sel dan menyebabkan tekanan osmotik berubah dan merusak sel. Timbunan sorbitol akibat hiperglikemi ini berbeda untuk setiap jaringan. Pada mata perubahan tekanan osmotik ini dapat menyebabkan katarak, sedang pada jaringan vaskuler dan saraf perubahan tekanan osmotik ini tidak signifikan untuk menimbulkan kerusakan, sehingga kerusakan pada jaringan ini akibat tingginya glukosa dan sorbitol, dimana sorbitol akan menghambat uptake myoinositol oleh jaringan dan sel. Myoinositol ini diperlukan untuk pengiriman sinyal transduksi saraf, sehingga dapat terjadi perubahan atau kerusakan fungsi sel neuron. <sup>(12,13,14,15)</sup>

#### a.2. Perubahan potensial redoks.

Metabolisme glukosa lewat glikolisis atau *jalur polyol* akan meningkatkan rasio NADH terhadap NAD, yang selanjutnya akan mempengaruhi fluks pada jalur lain seperti perbaikan DNA, oksidasi asam lemak dan sintesa diasil gliserol (DAG).<sup>(13,14)</sup>

#### a.3. Aktifasi protein kinase C (PKC) dan Jalur Diasilgliserol (DAG).

Pada keadaan hiperglikemi PKC akan diaktifasi, sedang sintesis DAG di vaskuler akan meningkat akibat perubahan fosfoinositides.<sup>(12,13,15)</sup>

#### a.4. Glikosilasi non enzimatik.

Glukosa dapat membentuk produk glikosilasi non enzimatik, seperti Hb yang terlikosilasi lewat penambahan glukosa nukleofilik pada asam amino dari protein. Reaksi ini lambat dan tergantung waktu paruh protein dan mencapai keseimbangan dalam beberapa minggu. Produksi glikosilasi yang intermediet ini dapat berlanjut membentuk *advanced glycation end-products (AGE)* yang irreversibel. Faktor utama yang mempengaruhi pembentukan AGE ini adalah tingginya kadar gula darah dan lamanya paparan, sehingga AGE ini akan terbentuk dan terakumulasi pada makromolekul dengan waktu paruh yang panjang seperti kolagen, protein lain yang ada di membran sel, jaringan vaskuler dan saraf akibat laju perubahan yang lambat, dan mungkin juga DNA.<sup>(12,13,15)</sup>

Produk glikosilasi ekstra seluler dapat dibentuk dari LDL, albumin dan hemoglobin. LDL yang terlikosilasi dapat terikat pada kolagen dan komponen lain di membran sel, dan terjadi perubahan tempat perlekatan pada reseptor. Akibat dari pengendapan AGE pada membran sel akan menyebabkan penebalan membran basalis sehingga merubah metabolisme, fungsi dan pertumbuhan sel vaskuler.<sup>(13,14)</sup>

Sementara produk AGE yang bebas dalam sirkulasi akan mempengaruhi fungsi vaskuler setelah berikatan dengan makrofag yang mengandung reseptor AGE. Selanjutnya makrofag ini akan melepaskan *tumor necrotizing factor ( TNF )*, *interleukin-1 ( IL-1 )* dan sitokin lainnya, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan status koagulasi endotel sehingga timbul disfungsi vaskuler. Produk AGE juga dapat mengurangi efek *nitric oksid ( NO )* di endotel yang diketahui dapat menyebabkan vasodilatasi, relaksasi dan kontraktilitas pembuluh darah.<sup>(12,13,15)</sup>

#### **b. Dislipidemia.**

Dislipidemia pada DM-2 lebih sering ditemukan dari pada DM-1, dengan profil TG naik, HDL turun dan LDL tetap tetapi kualitasnya berubah, yaitu lebih aterogenik. Hal ini disebabkan pergeseran profil LDL kearah LDL – III yang lebih kecil dan dense, sehingga lebih mudah teroksidasi dan menembus dinding arteri dibanding LDL yang lebih besar<sup>(16)</sup>

LDL yang teroksidasi ( LDL-ox ) pada penderita DM bersifat sitotoksik pada endotel dan merangsang perlekatan monosit pada sel endotel sebagai akibat dilepaskannya *monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)*.<sup>(11,17)</sup>

Setelah monosit melekat sel endotel akan melakukan penetrasi melalui sambungan antar sel endotel dengan rangsangan kemotaktik oleh MCP-1, yang dihasilkan oleh makrofag dan sel otot polos arteri, dimana produksinya yang akan meningkat akibat rangsangan LDL-ox. Selain oleh MCP-1, kemotaktik faktor juga dapat dilakukan oleh LDL-ox dan AGE.<sup>(13,15,17)</sup>

Sementara yang memacu diferensiasi monosit menjadi makrofag belum diketahui secara pasti, diduga oleh limfosit T melalui sitokin yang dilepaskannya dan LDL-ox. LDL-ox

juga dapat mengaktifkan makrofag melalui pelepasan *colony stimulating factor (CSF)*.<sup>(13,15,17)</sup>

Makrofag yang telah aktif ini akan mengikat LDL-ox untuk membentuk foam sel. Walaupun LDL tidak teroksidasi juga mempunyai reseptor akan tetapi jalur ini tidak akan menimbulkan timbunan lemak secara bermakna.<sup>(15,17)</sup>

Jadi banyak mediator bagi terjadinya aterosklerosis ditemukan akibat hiperglikemi. (a) Hiperglikemi berhubungan erat dengan gangguan lipid yang aterogenik, (b) hiperglikemi juga meningkatkan glikosilasi non-enzimatik LDL (berakibat uptake dan katabolisme LDL menurun), (c) juga LDL lebih mudah dioksidasi sehingga m-ox-LDL lebih tinggi dan selanjutnya makrofag terinduksi menjadi sel busa dan sel otot polos berproliferasi, (d) hiperglikemi mengganggu sistem koagulasi ( termasuk pembentukan trombin serta inhibisinya, fibrinolisis, fungsi endotel dan trombosit), (e) akhirnya pengaruh AGEs pada struktur pembuluh darah sangat berperan dalam patogenesis mikro dan makrovaskuler diabetes. Pada vaskulopati ditemukan bahwa 'pentosidine' (tissue derived fluorescent AGEs) dan 'carboxymethyllysine – CML' (produk glycooxidation) meningkat di dinding pembuluh darahnya. Agaknya titik pangkal dari semua proses adalah terbentuknya *radikal bebas berlebihan / stress oksidatif* pada hiperglikemi.<sup>(18)</sup>

Untuk terjadinya neuropati diabetes, patogenesisnya melalui 3 faktor utama yaitu : *Metabolik, otoimun dan vaskuler*. Diabetes melitus bersama faktor genetik dan lingkungan (misalnya alkohol) akan lewat 3 faktor tersebut memberi neuropati klinis. Faktor *metabolik*: kenaikan poliol, sorbitol dan fruktosa, penurunan mioinositol dan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>TP menyebabkan demielinisasi atrofi akson. *Otoimun* lewat anti gangliosid dan anti GAD menyebabkan neuropati. Gangguan *vaskuler* karena menutupnya vasa vasorum, trauma memberi hipoksia

endoneural yang selanjutnya menyebabkan demielinisasi segmental. Adapun faktor lain seperti kelainan agregasi trombosit, kelainan reologi sel darah merah dan hematologik, proses AGEs serta adanya kompleks imun disirkulasi berpengaruh terhadap neuropati ini.<sup>(3)</sup>

## II. 2. HOMOSISTEIN.

Dari berbagai data yang telah ada baik dari studi epidemiologi maupun eksperimen, menyimpulkan adanya faktor risiko tambahan di samping yang telah ada, seperti hiperkolesterolemia, merokok, kurang olah raga dan obesitas, untuk terjadinya aterosklerosis.<sup>(19,20)</sup>

Seperti telah diketahui bahwa hiperhomosisteinemia merupakan salah satu risiko mayor dan independent terhadap terjadinya kelainan vaskuler dan trombosis vena. Pada 30% penderita aterosklerosis terjadi peningkatan kadar homosistein dalam darahnya, dan peningkatan 12% saja diatas nilai normal ( 15  $\mu\text{m/L}$  , *mild hyperhomocysteinemia* ) mempunyai risiko tiga kali lipat untuk terjadinya miokard infark akut.<sup>(21)</sup>

Chambers dkk, dalam studinya mengatakan adanya gangguan fungsi endotel yang akut (disfungsi endotel) pada 17 orang sehat setelah terjadi peningkatan homosistein melalui pemberian metionin 100 mg/kg, dan dapat dicegah dengan pemberian vitamin C.<sup>(22)</sup>

Graham dkk, dalam 'case-control study' nya terhadap 750 penderita dan 800 kontrol berkesimpulan : peningkatan homosistein total puasa orang laki-laki meningkatkan risiko relatif 2,2 (1,6-2,9) untuk timbulnya kelainan vaskuler, sementara hiperkolesterolemia, merokok dan hipertensi masing-masing menaikkan risiko relatif sebesar 1,4 (1,1-1,7), 2,2(1,8-2,7), 3,9(2,8-5,3).<sup>(23)</sup>

Clarke dkk, dalam studinya mendapatkan adanya hiperhomosisteinemia pada 16 dari 38 (42%) penderita dengan kelainan serebrovaskuler, 7 dari 25 (28%) penderita dengan

kelainan vaskuler perifer, 18 dari 60 (30%) penderita dengan kelainan vaskuler koroner. Sementara dari 27 orang normal tidak satu pun terjadi peningkatan kadar homosisteinnya.<sup>(24)</sup>

Boers dkk, dalam studinya terhadap 78 penderita dengan 'klaudikasio intermiten', mengatakan adanya peningkatan kadar homosistein pada kasus dibanding kontrol yang signifikan, yaitu  $16,74 \pm 5,45$  vs  $13,80 \pm 3,21$   $\mu\text{m/L}$  dengan  $P < 0,05$ .<sup>(25)</sup>

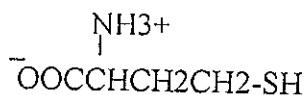
#### **a. Struktur kimia.**

Homosistein merupakan suatu senyawa asam amino antara ( *intermediate* ) yang terbentuk selama metabolisme metionin, suatu asam amino esensial, dan terdapat di plasma dalam beberapa bentuk. Sulfidril atau bentuk tereduksi dinamakan homosistein, dan disulfida atau bentuk teroksidasi dinamakan homosistin. Bentuk disulfida juga terdapat bersama-sama dengan sistein dan dengan protein yang mengandung residu sistein reaktif (homosistein yang terikat protein), bentuk ini dinamakan disulfida campuran ( *mixed disulfides* ). Bentuk teroksidasi merupakan bagian terbesar ( 98-99% ) dalam plasma, sedangkan bentuk tereduksi hanya 1% dari total homosistein dalam plasma.<sup>(25,26)</sup>

Dibawah ini struktur kimia dan jumlah berbagai fraksi homosistein yang beredar dalam tubuh :

**Tereduksi :**

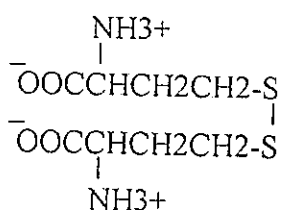
Homocysteine



1%

**Teroksidasi :**

Homocystine

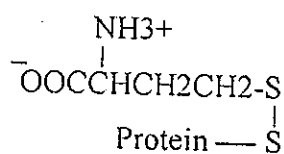


5-10%

**Disulfida campuran :**

Protein-bound

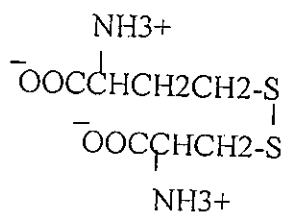
Homocystein



80-90%

Cysteine-

Homocysteine



5-10%

Jadi total homosistein dalam tubuh adalah jumlah dari semua fraksi yang terdapat dalam plasma.

Kadar normal homosistein dalam plasma 5 – 15  $\mu\text{m/L}$ , tetapi sebagai *cut of point* yang dikehandaki para ahli masih di perdebatkan yaitu antara 9  $\mu\text{m/L}$  dan 10  $\mu\text{m/L}$ , dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Tabel. 1. Homosistein plasma total ( tHcy ).

* Nilai normal	5 – 15 $\mu\text{m/L}$
* Yang dikehendaki (?)	< 10 $\mu\text{m/L}$
* Hiperhomosisteinemia	
- Ringan	15 – 25 $\mu\text{m/L}$
- Sedang	25 – 50 $\mu\text{m/L}$
- Berat	50 – 500 $\mu\text{m/L}$

Dikutip : Wijaya A. Homosistein : Faktor risiko independen yang penting untuk penyakit perifer, serebro dan kardiovaskuler. Forum diagnosticum. Prodia. 1998;4:1-8.

Kang dkk, mengklasifikasikan total homosistein sebagai berikut: <sup>(4)</sup>

* Norinal	5 – 15 $\mu\text{m/L}$
* Hiperhomosisteinemia	
- Ringan	15 – 30 $\mu\text{m/L}$
- Intermediet	30 – 100 $\mu\text{m/L}$
- Berat	> 100 $\mu\text{m/L}$

#### ***b. Metabolisme homosistein.***

Homosistein merupakan suatu asam amino yang mengandung sulfur yang terbentuk saat metabolisme metionin, dengan kata lain merupakan suatu produk antara pada metabolisme metionin. <sup>(25,26,27)</sup>

Homosistein akan diuraikan lebih lanjut melalui dua jalur yaitu : *demetilasi* dan *remetilasi*. Demetilasi dikatakan juga sebagai jalur transulfurasi. Pada proses demetilasi, homosistein akan diuraikan oleh enzim *systation  $\beta$ -sintase ( CBS )* menjadi sistein dengan bantuan vitamin B6 sebagai kofaktor. Sedang proses remetilasi, homosistein akan diubah kembali menjadi metionin oleh enzim *metionin-tetrahidrofolat reduktase (MTHFR)* dan



*metionin sintase (MS)* dengan kofaktor asam folat dan vitamin B12, dimana vitamin ini merupakan kofaktor yang esensial untuk MS.<sup>(4,27,28)</sup>

Jadi asam folat, vitamin B6 dan vitamin B12 merupakan substrat dan kofaktor pada metabolisme metionin dan homosistein. Sebagai konsekwensi dari peran vital fungsi metabolisme ini, defisiensi vitamin tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperhomosisteinemia.<sup>(26,29,30,31)</sup>

Adanya mutasi gen pada beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme homosistein menyebabkan terjadinya hiperhomosisteinemia. Mutasi C677T pada gen MTHFR, yang menghasilkan MTHFR yang 'heat labile', berkaitan berkaitan dengan peningkatan tHcy dalam plasma dengan demikian juga meningkatkan risiko aterosklerosis koroner. Kadar tHcy yang cukup tinggi terdapat pada 10% penderita dengan mutasi homozigot, dan individu ini akan lebih sensitif terhadap efek peningkatan dari kekurangan asam folat dalam dietnya. Mutasi lain yang frekwensi kejadiannya sangat kecil terjadi pada enzim CBS dan MS. Homosisteinuria merupakan kejadian yang sangat jarang ( 1: 100.000 kelahiran ), dan diturunkan secara autosomal resesif. Hal ini terjadi karena defisiensi enzim CBS, MTHFR dan MS. Individu dengan defisiensi CBS homozigot tidak dapat mengkatabolisme homosistein melalui jalur transulfurasi. Sedangkan defisiensi MTHFR atau MS homozigot, homosistein tidak dapat diremitelasi kembali kemetionin. Ciri klinik dari penderita homosisteinuria meliputi keterbelakangan mental, kelainan otot, lense ektopik, dan aterotrombosis prematur. Penderita ini mempunyai kadar tHcy 50 – 500 dan mengekresi jumlah besar homosistein dalam urinya.<sup>(7)</sup>

Disamping faktor genetik, vitamin B6, vitamin B 12 dan asam folat masih banyak faktor lain yang ikut menentukan kadar homosistein dalam plasma, seperti tertera dalam tabel berikut.

Tabel 2. Faktor-faktor yang ikut menentukan kadar homosistein

---

### **Demografi**

- umur
- sex
- ras

### **Genetik**

-kadar enzim metabolik :

- Metionin synthase ( MS )
- Methylene tetrahydrofolat reductase ( MTHFR )
- Cystatio  $\beta$  - synthase ( CBS )

### **Didapat**

- *defisiensi*

- \* vitamin B6
- \* vitamin B 12
- \* asam folat

- *Kondisi kesehatan*

- gangguan fungsi ginjal dan gagal ginjal terminal
- transplantasi organ
- hipotiroidisme

- *Gaya hidup*

- merokok
- alkohol ( berlebihan )
- kurang olah raga
- kopi ( berlebihan )

---

Dikutip. Sainato D. The hype on homocysteine testing, Are homocysteine levels a predictor of coronary heart disease ?. Clin Lab News. 1998; 24 : 1-12.

Kadar tHcy pria lebih tinggi dibanding wanita, demikian pula seiring bertambahnya usia makin tinggi kadar total homosisteinnya. <sup>(32)</sup>

Metionin sebagai sumber homosistein terdapat dalam diet. Buah-buahan dan sayuran umumnya mengandung 0,9 – 1,2 g metionin/100g. Protein hewani lebih banyak mengandung metionin, daging dan ikan mengandung 2,7 g/100g, telur 3,2 g/100g, susu 2,9 g/100g. <sup>(26)</sup>

### II. 3. PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS PADA HIPERHOMOSISTEINEMIA

Bentuk homosistein dalam sirkulasi yang dianggap aterogek adalah bentuk tereduksinya. Bentuk tereduksi ini hanya sebagian kecil dari tHcy dalam plasma yaitu sekitar 1%. Walaupun demikian bentuk tereduksi ini akan meningkat saat transisi homosistein atau setelah makan (asupan metionin), dan mencapai puncaknya 2 jam setelah makan, kemudian akan menurun kembali sejalan dengan terbentuknya homosistein teroksidasi (homosistin dan disulfida campuran) dan mencapai puncaknya dalam waktu 6 jam. <sup>(33)</sup>

Dari berbagai uji klinis akhir-akhir ini dipercayai bahwa Hcy dapat menyebabkan aterotrombosis melalui : disfungsi endotel, *injury* endotel yang diikuti aktivasi platelet dan pembentukan trombus. Studi pada manusia dan hewan percobaan menunjukkan karakteristik aterotrombosis akibat Hcy yaitu adanya akumulasi platelet yang kaya bentuk trombus pada daerah *injury*. <sup>(4)</sup>

Homosistein yang ada dalam plasma akan segera melakukan autooksidasi menjadi homosistin, disulfida campuran dan homosistein thiolacton. Akibat autooksidasi ini akan terbentuk berbagai oksigen reaktif yang poten, seperti : superoksida dan hidrogen peroksida. Hidrogen piroksida ini bersifat toksik terhadap vaskuler, sehingga menyebabkan

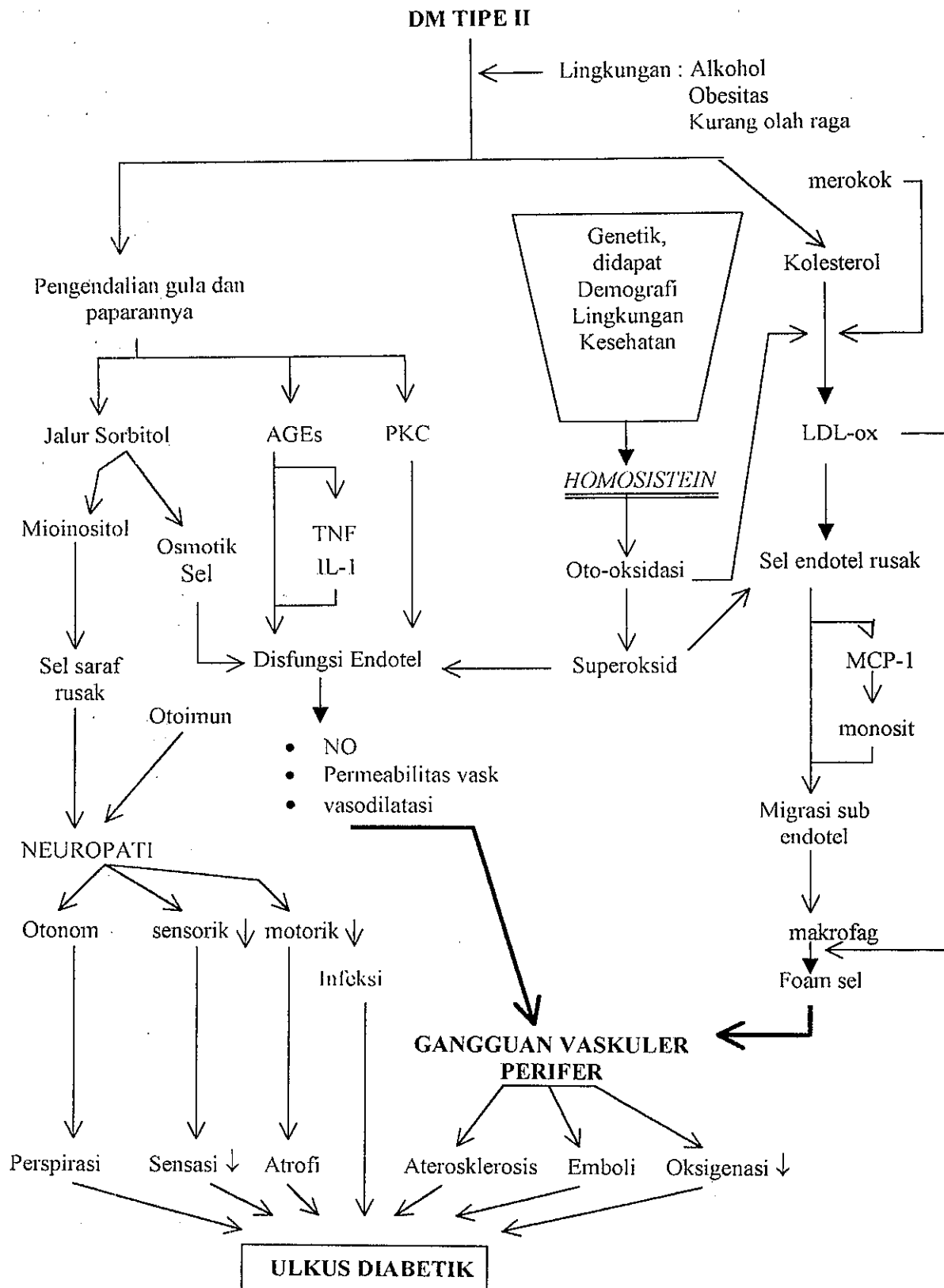
*injury* endotel dan disfungsi endotel. Radikal bebas ini juga menyebabkan peroksidasi lemak yang selanjutnya akan menempel pada membran sel endotel. Oksidasi LDL juga akan terpacu.<sup>(4,27,30)</sup>

Homosistein juga merubah antitrombotik yang normal, melalui aktivasi Faktor XII, Faktor V dan menurunkan aktivasi protein C. Ekpresi trombomodulin dihambat, sehingga memacu faktor jaringan dan meningkatkan ekspresi heparan sulfat. Keadaan ini semua akan memacu terbentuknya trombus dan meningkatkan aktivasi protrombin.<sup>(4,27,31)</sup>

Produksi dan bioavailabilitas nitrik oksid juga menurun akibat Hcy, yang selanjutnya akan mempercepat oksidasi LDL. Pada otot polos Hcy bersifat mitogenik, melalui mRNA siklin D1 dan siklin A, sehingga memacu proliferasi sel-sel otot polos.<sup>(4,31)</sup>

Dari berbagai mekanisme tersebut diatas maka terjadilah aterotrombosis akibat homosistein.<sup>(4)</sup>

# KERANGKA TEORI



$$n = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{d^2}$$

Keterangan :

$\alpha$  : dipakai 5%, maka  $Z\alpha^2 = (1,96)^2$

P : prevalensi proporsi 2 – 4 % = 0,02

Q :  $1 - P = 1 - 0,02 = 0,98$

d : kekuatan penelitian ( 95% = 0,05 )

Dari perhitungan diatas diperoleh sampel :

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,02 \times 0,98}{(0,05)^2} = 30 \text{ responden.}$$

### III. 5. DEFINISI OPERASIONAL

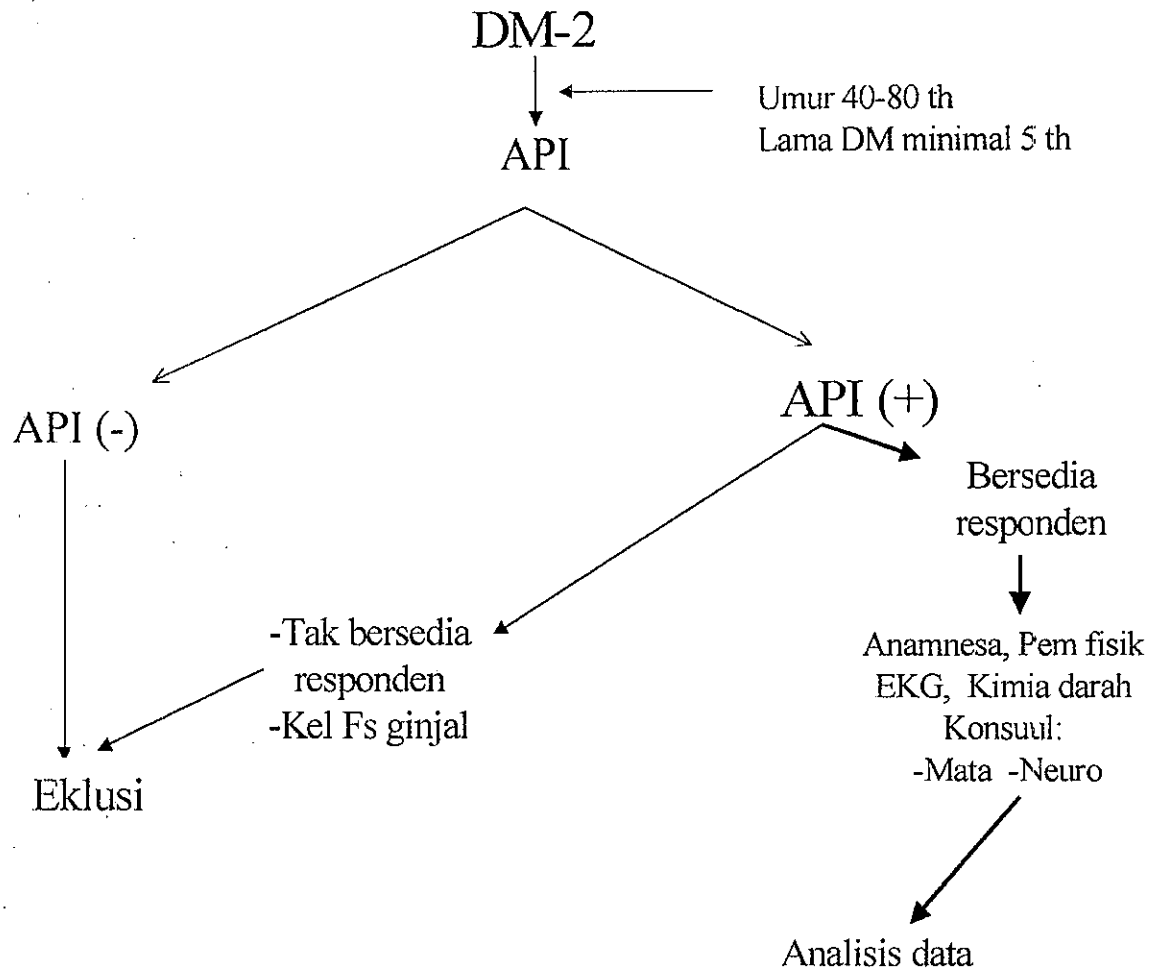
1. DM tipe II adalah ( sesuai kriteria PERKENI 1998 ) gejala klinis khas ( poliuria, polidipsia, polifagia, lemah dan penurunan berat badan ) ditambah salah satu dibawah ini :<sup>(43)</sup>
  - a. gula darah acak > 200 mg%
  - b. gula darah puasa > 126 mg%.
2. Jenis kelamin dinyatakan dalam laki-laki dan perempuan.
3. Lama DM : jangka waktu mulai didiagnosis DM sampai waktu penelitian dan dinyatakan dalam tahun.
4. Gangguan vaskuler perifer adalah penderita dengan nilai-API ( *ankle-brachial pressure index* ) < 0,90.<sup>(34,41)</sup>

5. Pengukuran *API* adalah pengukuran tekanan darah menggunakan alat tensimeter air raksa dan alat dopler ( stetoskop dengan penguas suara ) pada saat penderita berbaring pada lengan atas dan kaki bawah ( masing-masing kanan dan kiri ), kemudian tekanan darah kaki dibagi tekanan darah lengan. Bila hasilnya  $< 0,9$  maka ada gangguan vaskuler perifer ( *API +* ), bila hasilnya  $> 0,9$  maka tidak ada gangguan vaskuler perifer ( *API -* ). <sup>(34,41)</sup>
6. Homosistein adalah kadar total homosistein plasma (puasa) dengan satuan  $\mu\text{m/L}$  yang diperiksa dengan metode *Flouescense polarization immunoassay* dan reagen / alat Abbott / IMX. Nilai normal 5 – 15  $\mu\text{m/L}$ . <sup>(21,27)</sup>
7. Pemeriksaan neuropati otonom jantung secara EKG : sebelumnya penderita berbaring paling sedikit 10 menit dan bernafas seperti biasa. Kemudian dibuat rekaman satu sadapan EKG yang gelombang R paling jelas dan kecepatan EKG 50 mm/detik, dengan penderita bernafas 6 kali permenit ( 5 detik inspirasi maksimal kemudian 5 detik ekspirasi maksimal ). Setiap perubahan inspirasi-ekspirasi diberi tanda. Perekaman dilakukan selama 50 detik, akan diperoleh 5 kali inspirasi dan 5 kali ekspirasi. Kemudian dihitung denyut jantung inspirasi dan ekspirasi. Dinyatakan terdapat neuropati otonom jantung bila perbedaan denyut jantung inspirasi dan ekspirasi kurang dari 10 kali permenit. <sup>(38,39)</sup>

### III. 6. ANALISIS STATISTIK.

Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah : untuk sajian diskriptif adalah *range*, *median*, rerata dan simpang baku; Koefision korelasi Pearson dihitung menggunakan teknik *product moment* komputer dengan program SPSS 10,0. Dinyatakan bermakna bila  $p < 0,05$ .

### III. 7. ALUR PENELITIAN



### III. 8. TATA CARA KERJA PENELITIAN :

1. Pemilihan penderita yang memenuhi kriteria inklusi
2. Mencatat data dasar :
  - Nama :
  - Umur :
  - Jenis kelamin :
  - Alamat :



Anamnesis : lama DM (tahun), merokok, diare malam hari, nyeri kaki malam hari riwayat stroke, penyakit jantung koroner.

3. Pemeriksaan fisik :

- Tinggi badan (cm) :
- Berat badan (kg) :
- Indek masa tubuh (IMT) :
- Tekanan darah (mmHg): berbaring dan duduk pada lengan kanan dan kiri.
- Ektremitas bawah : ada ulkus ±  
perabaan kulit hangat ±  
perabaan nadi menurun ±  
nadi kanan - kiri sama ±  
API ( *ankle-brachial pressure index* ) dengan doppler.

4. Konsultasi : - Neurologi ( neuropati secara klinis ± )  
- Mata ( retinopati diabetik / hipertensi ± )

5. Pemeriksaan penunjang : EKG 12 sadapan, dilanjutkan inspirasi dan ekspirasi di salah satu sadapan yang gelombang R paling jelas (neuropati otonom jantung).

6. Laboratorium ( penderita puasa ) :

- Gula darah l
- Kolesterol
- Trigliseric
- HDL
- LDL
- Homosistein.

### III. 9. PERSONALIA PENELITIAN

Peneliti : dr. Kholid Ubed

Pembimbing / Konsultan : Prof. DR. dr. Djokomoeljanto, SpPD, KE.

Pembimbing statistik : drg. Henry S

## BAB IV

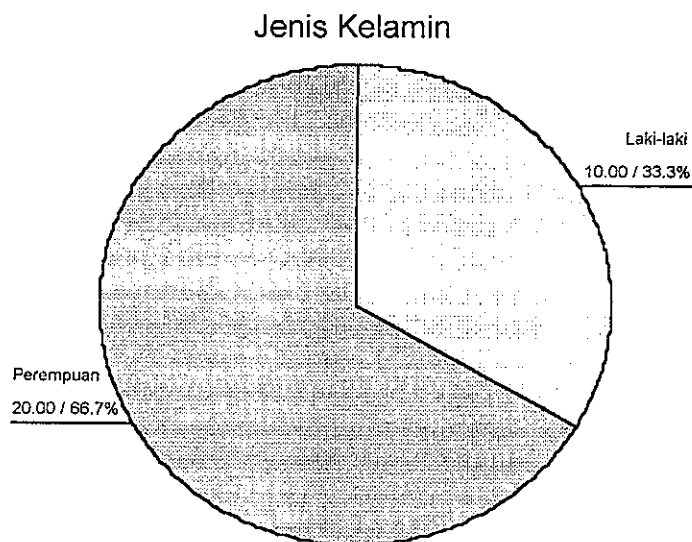
### HASIL PENELITIAN

Tiga puluh responden yang ikut dalam penelitian adalah penderita DM – tipe 2 dengan gangguan vaskuler perifer yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari bulan Oktober 2000 sampai April 2001.

#### 1. Karakteristik subyek.

Dari 30 responden pada penelitian ini mempunyai karakteristik sebagai berikut :

Sepuluh orang ( 33,3% ) berjenis kelamin laki-laki dan 20 orang ( 66,6% ) berjenis kelamin perempuan.



Gb. 1. *Pie diagram* karakteristik penderita berdasarkan jenis kelamin

Rata-rata umur responden  $58,8 \pm 9,56$  tahun, yang paling muda 41 tahun dan yang paling tua 80 tahun.

Rerata IMT responden adalah  $20,9 \pm 2,92 \text{ Kg/m}^2$ , terendah  $18 \text{ Kg/m}^2$  dan tertinggi  $27 \text{ Kg/m}^2$ . Paling banyak  $20 \text{ Kg/m}^2$  dengan jumlah responden 7 orang.

Sedang rerata lamanya responden menderita DM adalah  $9,8 \pm 3,2$  tahun, paling cepat 5 tahun dan paling lama 16 tahun. Responden terbanyak ( 9 orang ) yang menderita DM selama 8 tahun.

Tekanan darah sistolik lengan saat berbaring pada responden tersebut reratanya  $141,2 \pm 14,1 \text{ mmHg}$ , dengan tekanan darah sistolik tertinggi  $180 \text{ mmHg}$  dan terendah  $120 \text{ mmHg}$ , dan paling banyak  $140 \text{ mmHg}$  dengan jumlah responden 13 orang. Sedang yang mempunyai tekanan darah  $\geq 140 \text{ mmHg}$  sebanyak 14 orang (46,6%). Tekanan darah diastolik dengan rerata  $84,7 \pm 6,0 \text{ mmHg}$ , tekanan darah diastolic terendah  $75 \text{ mmHg}$  dan tertinggi  $100 \text{ mmHg}$ , sedang yang paling banyak  $80 \text{ mmHg}$  dengan jumlah responden 11 orang. Responden yang mempunyai tekanan darah diastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$  sebanyak 9 orang (30%). Sedang responden yang mempunyai tekanan darah sistolik  $\geq 140 \text{ mmHg}$  dan atau diastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$  sebanyak 14 orang (46,6%).

Tabel 3. Karakteristik responden

No	Jenis	Range	Median	Rerata	( $\pm$ SB)
1.	Umur (tahun)	39,0	60,0	58,8	9,56
2.	IMT ( $\text{Kg/m}^2$ )	9,1	20,4	20,9	2,92
3.	Lama DM (tahun)	11,0	10,0	9,8	3,2
4.	Tek darah sistolik (mmHg)	60,0	135,0	141,2	14,1
5.	Tek darah diastolik (mmHg)	25,0	85,0	84,7	6,0

Kejadian iskemia jantung ( EKG ) sebanyak 14 responden (46,7%), sedangkan 16 responden ( 53,3% ) tidak didapatkan iskemia.

Sedang kejadian neuropati otonom jantung sebanyak 20 orang ( 66,6% ), sementara 10 orang ( 33,3% ) tidak didapatkan neuropati otonom jantung.

Ulkus diabetik ditemukan pada 13 orang ( 43,3% ), sedang 17 orang ( 56,7% ) tidak ditemukan ulkus diabetik.

Kejadian stroke pada responden ini sebanyak 3 orang ( 10,0% ), sedang 27 reponden (90 %) tidak didapati stroke.

Dari tiga puluh responden yang ikut dalam penelitian ini semuanya atau seratus persen didapatkan neuropati diabetik ( secara klinis ) dan retinopati diabetik (secara funduskopi).

Tabel 4. Kejadian iskemia, NOJ, ulkus DM, retinopati DM dan neuropati DM (n=30)

No	Jenis	n	%
1.	Iskemia	14	46,7
2.	Neuropati otonom jantung	20	66,7
3.	Stroke	3	10
4.	Neuropati DM	30	100
5.	Retinopati DM	30	100

## 2. Hasil pemeriksaan kimia darah

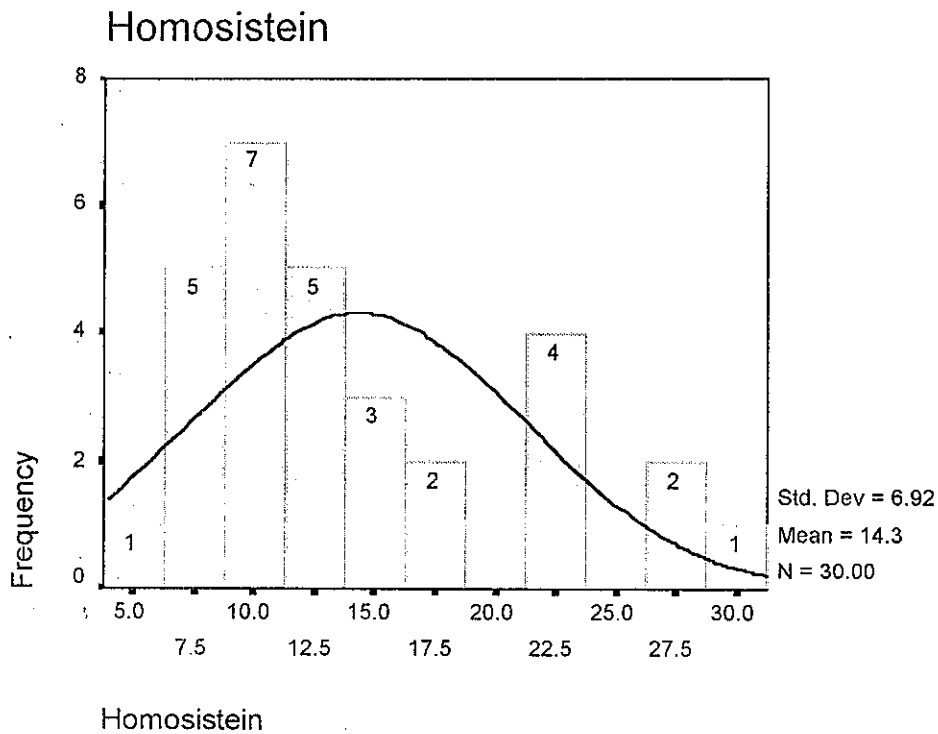
Hasil pemeriksaan kimia darah responden pada penelitian ini seperti ditunjukkan dalam tabel berikut.

Tabel 5. Penyajian *range*, *median*, rerata dan simpang baku pemeriksaan kimia darah responden (n=30)

Jenis pemeriksaan	<i>Range</i>	<i>Median</i>	Rerata	( $\pm$ SB)
Gula darah (mg%)	184,0	241,5	247,3	42,8
Kolesterol (mg%)	213,0	194,0	190,7	40,2
Trigliserida (mg%)	184,0	168,0	165,8	40,2
HDL (mg%)	28,8	37,5	36,1	7,8
LDL (mg%)	143,1	104,0	109,4	27,0
Homosistein ( $\mu$ mol/L)	24,2	11,6	14,3	6,9

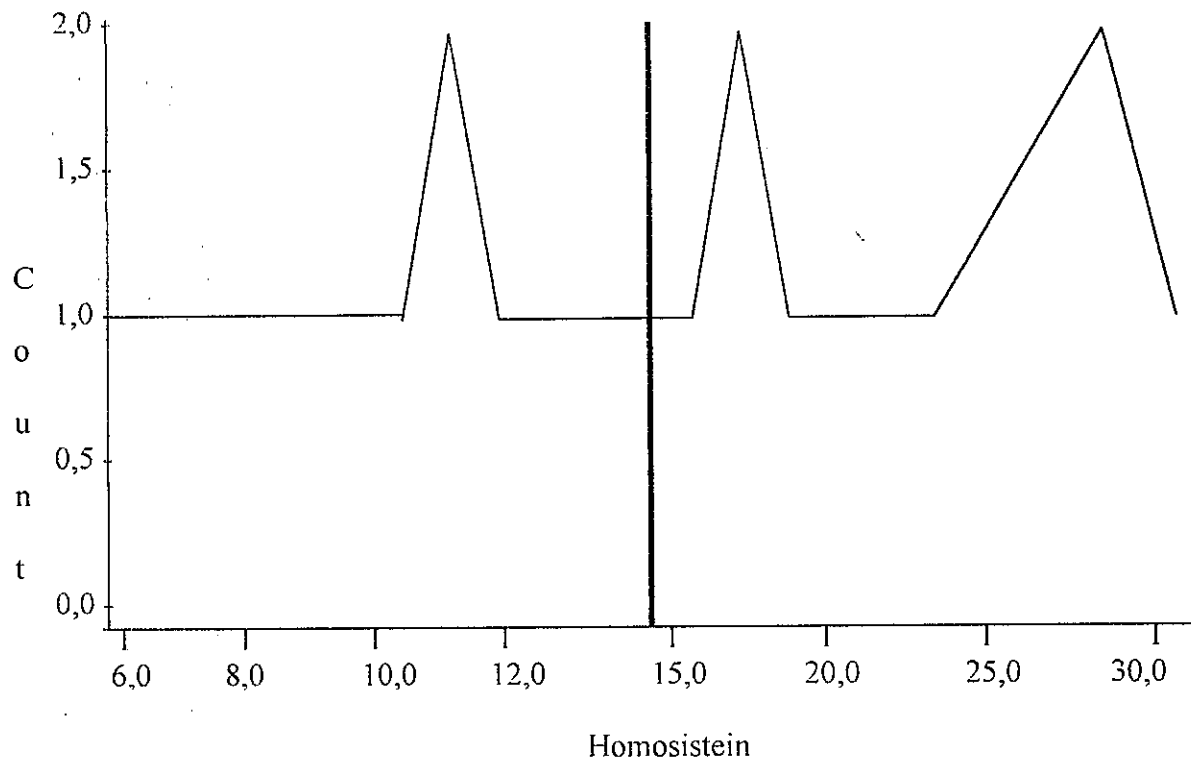
Pada pemeriksaan kimia darah ini mendapatkan hasil sebagai berikut : rerata gula darah puasa responden  $247,3 \pm 42,8$  mg%, yang paling rendah 158 mg% dan paling tinggi 342 mg%. Rerata kolesterol responden  $190,7 \pm 40,2$  mg%, dengan angka paling rendah 79 mg% dan paling tinggi 292 mg%. Triglisericida pada responden ini mempunyai nilai rerata  $165,8 \pm 40,2$  mg% dengan nilai paling rendah 83 mg% dan nilai tertinggi 267 mg%. Untuk HDL nilai rerata pada responden ini adalah  $36,1 \pm 7,8$  mg%, dengan nilai paling rendah 17,2 mg% dan paling tinggi 46,0 mg%. Sedang rerata LDL  $109,4 \pm 7,8$  mg%, dengan nilai minimum 36,9 mg% dan maksimum 180,0 mg%.

Rerata kadar *homosistein* responden adalah  $14,3 \pm 6,9 \mu\text{mol/L}$ , dengan nilai minimum  $5,8 \mu\text{mol/L}$  dan maksimum  $30 \mu\text{mol/L}$ . Jumlah responden yang mempunyai nilai *homosistein*  $\geq 15 \mu\text{mol/L}$  sebanyak 12 orang ( 40% ). Untuk lebih jelasnya dibawah ini ditunjukkan grafik distribusi *homosistein*.



Grafik 1. Distribusi kadar *homosistein* plasma puasa.

Bila distribusi *homosistein* dibagi menjadi dua, yaitu normal dan hiperhomosisteinemia, maka grafik *dot-linenya* seperti tampak dibawah ini :



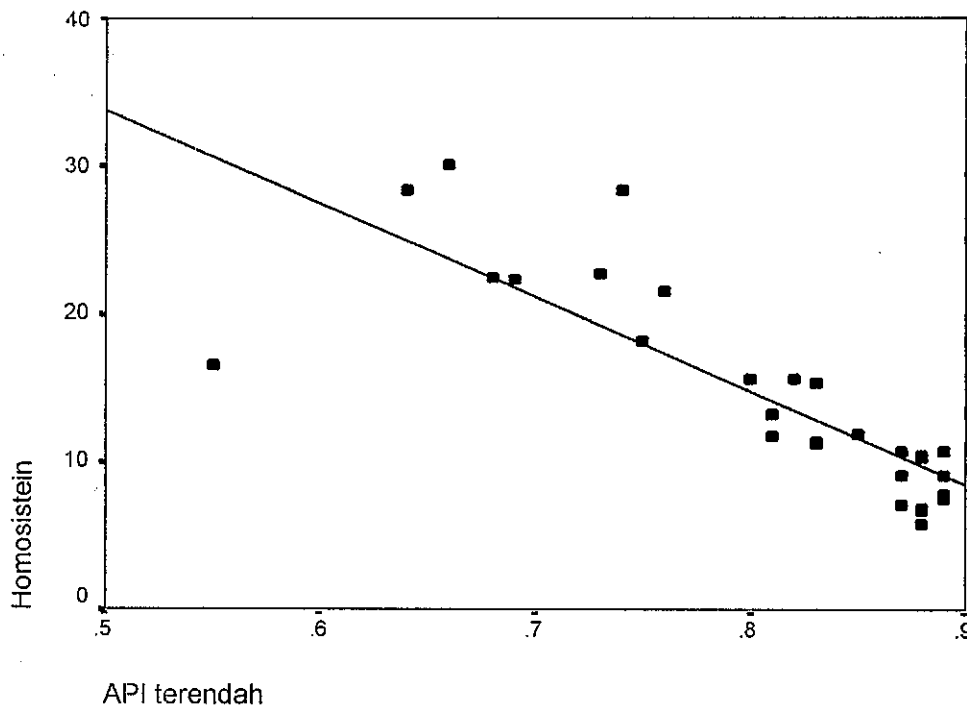
Mean = 9,6  
 Std. Dev = 2,13  
 N = 18

Mean = 21,4  
 Std. Dev = 5,31  
 N = 12

Grafik 2. Distribusi kadar homosistein plasma normal dan hiperhomosisteinemia.

## 7. Korelasi kadar homosistein plasma dengan *API*

Hubungan antara *API* dengan kadar homosistein plasma puasa seperti ditunjukkan dalam *Scatter-Plot* berikut ini :

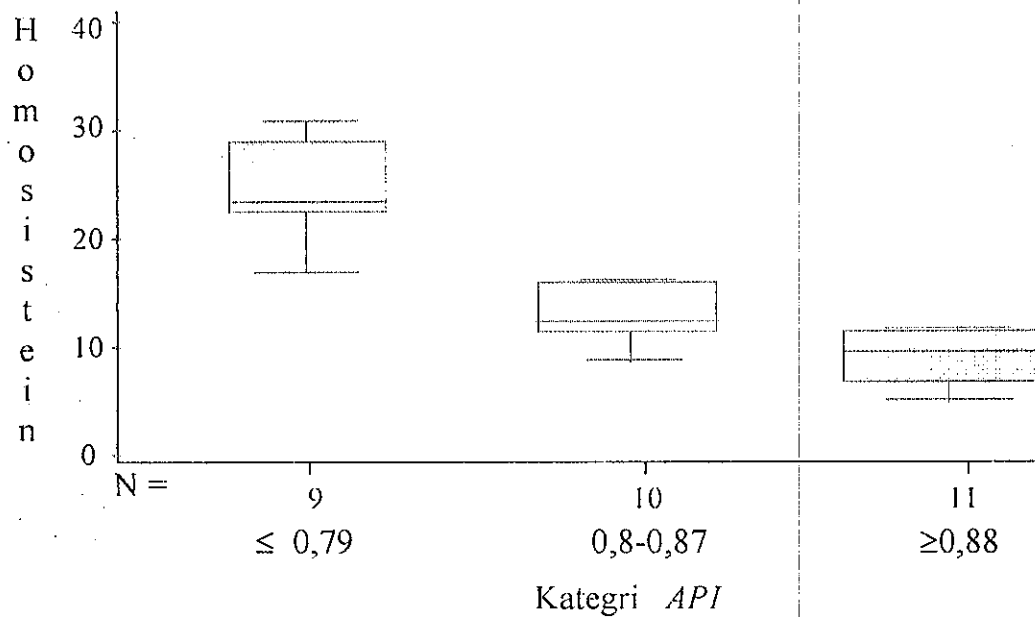


Grafik 3. *Scatter-Plot* *API* terhadap kadar homosistein

Grafik diatas menunjukkan adanya hubungan linier negatif yang jelas antara *API* dengan kadar homosistein plasma. Terlihat ada kecenderungan semakin tinggi nilai *API* semakin rendah kadar homosistein plasma, demikian pula sebaliknya.

Untuk lebih memperjelas hubungan antara nilai *API* dengan kadar homosistein plasma di gambarkan dalam grafik *Box-Plot* berikut ini:





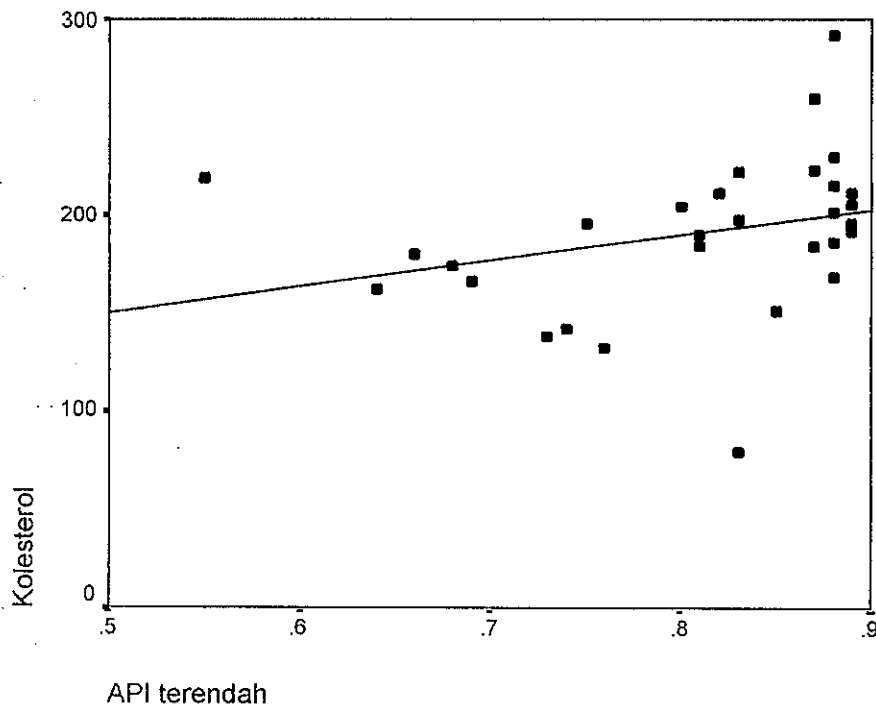
Grafik. 4 *Box-Plot* hubungan berbagai kategori *API* dengan kadar homosistein plasma

Pada grafik *Box-Plot* diatas, terlihat untuk kategori *API* yang rendah mempunyai median kadar homosistein plasma yang tinggi, kategori *API* menengah mempunyai median kadar homosistein plasma menengah, dan kategori *API* yang tinggi mempunyai kadar median homosistein terendah.

Uji korelasi menggunakan teknik *product moment* mendapatkan hubungan negatif yang kuat antara nilai *API* dengan kadar homosistein plasma dengan  $r = -0,82$  dan nilai  $p = 0,0001$ . Hubungan tersebut secara statistik bermakna.

## 8. Korelasi *API* dengan kolesterol.

Hubungan antara *API* dengan kolesterol seperti ditunjukkan grafik *Scatter-Plot* berikut ini :



Grafik 4. *Scatter – Plot* hubungan *API* dengan kolesterol

Grafik *Scatter-Plot* antara *API* dengan kadar kolesterol menunjukkan tidak ada hubungan diantara keduanya.

Uji statistik mendukung gambaran tersebut dengan mendapatkan  $r = 0,294$  dan secara statistik tidak bermakna dengan nilai  $p = 0,115$ .

## 5. Korelasi *API* dengan HDL, LDL dan Trigliserida

Korelasi *API* dengan kadar HDL, LDL dan trigliserida ditunjukkan dalam tabel dibawah ini.

Tabel 6. Rangkuman uji korelasi *product moment* antara *API* dengan kadar HDL, LDL Trigliserida ( n = 30 )

Hubungan <i>API</i> dengan	r	nilai - p
HDL	-0,01	0,95
LDL	0,19	0,30
Trigliserida	0,20	0,29

Korelasi antara *API* dengan kadar HDL, LDL dan Trigliserida dikatakan bermakna bila  $p < 0,01$ , sedangkan pada tabel 6 diatas tampak korelasi antara *API* dengan kadar HDL  $p = 0,948$ , LDL  $p = 0,302$  dan Trigliserida  $p = 0,288$  sehingga hubungan dari ketiganya dengan *API* tidak signifikan.

## 6. Korelasi antara *API* dengan ulkus kaki kumulatif

Terdapat korelasi ( hubungan ) yang sangat bermakna antara nilai *API* dengan ulkus diabetik, dengan nilai  $p = 0,004$  sedang nilai  $r = 0,52$  ( dinyatakan korelasi bermakna bila nilai  $p < 0,05$  ).

## 7. Korelasi antara homosistein dengan neuropati otonom jantung & iskemia

Korelasi antara kadar homosistein plasma dengan neuropati otonom jantung dan iskemia seperti digambarkan dalam tabel berikut ini :

Tab 7. Korelasi antara homosistein dengan neuropati otonom jantung & iskemia

Hubungan homosistein dengan	r	nilai - p
Neuropati otonom jantung	0,40	0,029
Iskemia	0,16	0,406

Hubungan bermakna bila  $p < 0,05$

Dari 30 responden terdapat hubungan yang signifikan antara homosistein dengan neuropati otonom jantung dengan nilai  $p = 0,029$  ( dinyatakan bermakna bila  $p < 0,05$  ). Sedang hubungan antara iskemia jantung dengan homosistein tidak signifikan dengan  $p = 0,406$ .

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

Diabetes mellitus merupakan salah satu kelainan metabolic kronis yang dapat mengenai berbagai populasi diseluruh dunia. Mayoritas penderita yang didiagnosis sebagai diabetes mellitus adalah DM tipe-2 (97,9%) dan hanya 2,0% DM tipe-1.<sup>35</sup>

Prevalensi penderita DM juga meningkat seiring dengan perbaikan ekonomi dan perubahan pola hidup masyarakat.<sup>35</sup>

Dengan alasan tersebut diatas, maka perlu upaya pencegahan atau setidaknya menunda komplikasi kronis yang akan terjadi dengan mengetahui faktor-faktor risiko terhadap komplikasinya, sehingga faktor risiko tersebut dapat dieliminasi atau setidaknya dikontrol.

#### **5.1. Karakteristik responden.**

Dari tigapuluh responden DM tipe-2 dengan gangguan vaskuler perifer ini 20 orang (66,6%) berjenis kelamin perempuan, sedang 10 orang (33,3%) laki-laki, atau perbandingan antara laki-laki dan perempuan 1 : 2.

Umur rerata 30 responden pada penelitian ini adalah  $58,8 \pm 9,56$  tahun. Soegondo S dkk, dari DIABCARE ASIA – INDONESIA yang studinya melibatkan 24 rumah sakit dari berbagai kota di Indonesia dengan jumlah responden yang diikuti sebanyak 2095 orang, mendapatkan hasil rerata usia penderita DM  $59,3 \pm 9,3$  tahun.

Pada penelitian ini rerata indeks massa tubuh ( IMT ) responden  $20,9 \pm 2,3 \text{ Kg/m}^2$ , 3 orang dengan  $\text{IMT} < 19 \text{ Kg/m}^2$ , 8 orang dengan obesitas ringan (  $\text{IMT} 23 - 25 \text{ Kg/m}^2$  ) dan satu orang obesitas berat (  $\text{IMT} > 27 \text{ Kg/m}^2$  ).

Sedang rerata lama responden menderita DM adalah  $9,8 \pm 3,1$  tahun, paling cepat 5 tahun dan paling lama 16 tahun. Sedang responden terbanyak ( 9 orang ) yang menderita DM selama 8 tahun. Didapatkan 13 orang yang menderita ulkus diabetik, dengan rerata lama menderita DM  $10,0 \pm 3,7$  tahun

Rerata tekanan darah sistolik dari 30 responden ini adalah :  $141,2 \pm 14,06 \text{ mmHg}$ . Sedang rerata tekanan darah diastolik adalah :  $84,7 \pm 6,01 \text{ mmHg}$ . Responden yang mempunyai tekanan darah sistolik  $\geq 140 \text{ mmHg}$  dan atau diastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$  sebanyak 14 orang (46,6%), jadi sebanyak 46,6% responden yang termasuk dalam kategori hipertensi.

Rerata tekanan darah sistolik responden dengan neuropati otonom jantung adalah :  $140,5 \pm 14,9 \text{ mmHg}$ , sedang yang tanpa neuropati adalah :  $142,5 \pm 13,4 \text{ mmHg}$ . Sedang rerata tekanan darah diastolik responden dengan neuropati otonom jantung adalah :  $84,5 \pm 6,3 \text{ mmHg}$ , dan yang tanpa neuropati adalah :  $85,0 \pm 5,8 \text{ mmHg}$ .

Tiga puluh responden yang ikut dalam penelitian ini yang didapati adanya iskemia jantung ( EKG ) 14 orang (46,7%), sedangkan 16 responden ( 53,3% ) tidak didapatkan iskemia.

Selanjutnya dari 30 responden, 20 orang ( 66,7% ) terdapat neuropati otonom jantung (NOJ) secara EKG, sedangkan 10 orang ( 33,3% ) tidak didapati NOJ. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan, makin lama seseorang menderita DM, makin tinggi kemungkinan terjadi NOJ. Dan korelasi terjadinya NOJ dengan lama DM adalah signifikan.

## 5.2. Kimia darah.

Rerata gula darah puasa responden adalah : 247,3 ( $\pm$  42,8) mg%. Hal ini menunjukkan adanya regulasi ( pengendalian ) gula darah yang jelek. Memang suatu kelemahan bila gula darah puasa dipakai pedoman untuk pengendalian gula, oleh karena hal ini hanya mencerminkan saat itu saja, lebih baik menggunakan HbA1c yang mencerminkan pengendalian gula darah lebih lama.

Rerata kolesterol responden : 190,7  $\pm$  40,2 mg%, HDL 36,1  $\pm$  7,8 mg%, LDL 109,4  $\pm$  27,0 mg%, Trigliserida 165,8  $\pm$  40,2 mg%.

Bila dibagi dalam 3 kelompok dan dibandingkan dengan hasil dari DIAB CARE ASIA-INDONESIA (Soegondo dkk) sesuai tabel 15 dibawah, menunjukkan kolesterol pada penelitian ini lebih rendah dibanding hasil studinya Soegondo dkk. Sedang trigliserida hasil penelitian ini lebih banyak ( 60% ) berkisar 151 – 194 mg%, dan Soegondo dkk sebagian besar ( 50% ) < 151 mg%. Untuk HDL pada penelitian ini yang < 35 mg% sebanyak 37% sedang Soegondo dkk mendapatkan 21%, antara 35-42 mg% pada penelitian ini 40% sedang Soegondo dkk 29%, > 42 mg% pada penelitian ini 23% sedang Soegondo dkk 50%.

Sesuai dengan teori, bahwa profil lipid pada DM adalah kolesterol yang tidak tinggi, HDL yang rendah dan terjadi peningkatan trigliserida, sehingga pada penelitian ini profil lipidnya sesuai dengan teori pada DM.

Tabel 8. Perbandingan Kolesterol, trigliserida dan HDL bila dibagi dalam tiga kelompok dengan DIAB CARE ASIA-INDONESIA ( Soegondo dkk )

<b>Kolesterol (mg%)</b>	<b>Penelitian ini RSDK ( % )</b>	<b>DIABCARE ASIA - INDONESIA ( % )</b>
< 201 :	<b>60</b>	38
201- 250 :	33	38
> 250 :	7	23
<b>Trigli serida (mg%)</b>		
< 150 :	26	<b>50</b>
151-194 :	<b>60</b>	23
>195 :	4	28
<b>HDL (mg%)</b>		
< 35 :	<b>37</b>	21
35-42 :	<b>40</b>	29
> 42 :	23	50



### 5.3. Homosistein

Rerata kadar *homosistein* responden adalah  $14,3 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$ , dengan nilai minimum  $5,8$   $\mu\text{mol/L}$  dan maksimum  $30$   $\mu\text{mol/L}$ . Jumlah responden yang mempunyai nilai *homosistein*  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$  sebanyak 12 orang (40%).

Clarke dkk, dalam studinya mendapatkan adanya hiperhomosisteinemia pada 7 dari 25 (28%) penderita dengan kelainan vaskuler perifer. Boers dkk, dalam studinya terhadap 78 penderita dengan 'klaudikasio intermiten', mendapatkan adanya peningkatan kadar *homosistein* pada kasus dibanding kontrol yang signifikan, yaitu  $16,7 \pm 5,5$  vs  $13,8 \pm 3,2$   $\mu\text{mol/L}$  dengan nilai  $p < 0,05$ .

Pada penelitian ini responden dengan hiperhomosisteinemia ( $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ ) sebanyak 40%, lebih besar dari hasil studinya Clarke dkk yang mendapatkan hiperhomosisteinemia pada 28% kasus. Rerata kadar *homosistein* responden yang  $14,3 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$  pada penelitian ini, lebih rendah dari studinya Boers dkk yang mendapatkan  $16,7 \pm 5,5$   $\mu\text{mol/L}$ . Perbedaan ini mungkin karena responden pada Boers dkk adalah penderita dengan 'klaudikasio intermiten' yang dalam beberapa studi mengatakan bahwa penderita dengan klaudikasio intermiten adalah mereka yang mempunyai  $API < 0,6 - 0,7$ , sedang pada penelitian ini inklusi responden adalah mereka yang mempunyai  $API < 0,9$ .

Ketut S dkk, dalam studinya pada 22 penderita DM tipe II mendapatkan rerata kadar *homosistein*  $13,1 \pm 7,4$   $\mu\text{mol/L}$ , lebih rendah dari penelitian ini yang  $14,3 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$ . Perbedaan ini mungkin karena pengambilan respondennya, dimana Ketut S dkk adalah penderita DM tipe 2 yang datang di poliklinik, sedang pada penelitian ini adalah penderita

DM tipe 2 yang sudah ada gangguan vaskuler perifer. Dibawah ini perbandingan hasil beberapa studi tentang homosistein pada kelainan vaskuler :

Tabel 9. Perbandingan beberapa hasil studi tentang homosistein.

Peneliti	Design studi	'Main End Point'	Homosistein		nilai - p
			Kasus	Kontrol	
Taylor dkk	Case-control	CAD, CVD, PVD	14,37 ± 6,89	10,10 ± 2,16	< 0,05
Graham dkk	Case-control	CAD, CVD, PVD	11,25	9,73	< 0,001
Ketut S dkk	Case-control	DM tipe 2	13,12 ± 7,42	10,65 ± 1,49	< 0,286
Penelitian ini	Cross-sectional	DM-2 dengan PVD	14,30 ± 6,92	-	-

#### 5.4. Korelasi kadar Homosistein plasma dengan *API*

Korelasi *API* dengan kadar homosistein plasma puasa sangat signifikan, ini ditunjukkan oleh nilai  $p = 0,0001$ . Hal ini juga ditunjukkan oleh grafik *Box-Plot* 7 dan 8 yang menunjukkan garis miring, dimana makin rendah nilai *API* makin tinggi kadar homosisteinnya.

Seperti diketahui, bahwa aterosklerosis pada DM tipe 2 disebabkan oleh banyak faktor antara lain : genetik, lingkungan seperti merokok, alkohol dll, dan metabolik berupa : regulasi gula darah dan lama paparannya dan dislipidemia. Homosistein merupakan faktor risiko independen baru yang sejajar dengan faktor risiko diatas.

Asosiasi terbesar antara homosistein dengan aterosklerosis ditemukan justru pada *PVD* (*periferal vasculare disease*). Meskipun pemberian 5 mg asam folat dan 250 mg vitamin B6 selama 2 tahun menurunkan homosistein ( 14,7 → 7,4  $\mu\text{mol/L}$  ) dan jumlah

EKG abnormal pada kasus aterosklerosis prematur, tetapi ternyata belum mengubah *ankle-brachial pressure index (API)*, dan USG karotis maupun arteri perifer. <sup>(40)</sup>

Studi 'case-control' yang dilakukan oleh Taylor dkk, dan Graham dkk pada penderita *CAD*, *CVD* dan *PVD* mendapatkan perbedaan kadar homosistein plasma yang bermakna antara kasus dan kontrol dengan nilai masing-masing  $p < 0,05$  dan  $p < 0,001$ . Pada penelitian ini karena keterbatasannya tidak memakai kontrol, sehingga tidak bisa diketahui perbedaannya antara kasus dan kontrol.

### **5.5. Korelasi *API* dengan Kolesterol, HDL, LDL dan Trigliserida**

Korelasi antara *API* dengan kolesterol, HDL, LDL dan Trigliserida tidak signifikan. Hal ini ditunjukkan oleh nilai  $p$  yang  $> 0,05$ , yaitu masing-masing  $p = 0,115$ ,  $p = 0,948$ ,  $p = 0,302$  dan  $p = 0,288$ .

Hubungan kolesterol dan *API* bila dilihat dari grafik *Box-Plot* tidak menunjukkan nilai kemiringan tetapi datar, dimana makin rendah nilai *API* tidak diikuti peningkatan kolesterol.

Sesuai dengan teori, bahwa dislipidemia pada DM-2 lebih sering ditemukan dari pada DM-1, dengan profil TG naik, HDL turun dan LDL tetap tetapi kualitasnya berubah, yaitu lebih aterogenik. Hal ini disebabkan pergeseran profil LDL kearah LDL – III yang lebih kecil dan dense, sehingga lebih mudah teroksidasi dan menembus dinding arteri dibanding LDL yang lebih besar. <sup>(16)</sup>

### 5.6. Korelasi antara *API* dengan ulkus kaki kumulatif

Hubungan ( korelasi ) antara ulkus diabetik dengan *API* terendah bermakna, dimana  $p < 0,004$ , tetapi lemah dengan  $r = 0,52$ .

Sesuai dengan teori, bahwa terjadinya ulkus diabetik melalui tiga jalur yang secara simultan saling berhubungan, yaitu aterosklerosis ( *PVD* ), neuropati dan infeksi. Sehingga bila terdapat *PVD* semakin besar kemungkinan timbulnya ulkus diabetik, apalagi dalam penelitian ini 100% kasus sudah terjadi polineuropati ( secara klinis ).

### 5.7. Korelasi homosistein dengan iskemia, neuropati otonom jantung.

Korelasi antara homosistein dengan iskemia jantung ( EKG ) tidak signifikan, dimana nilai  $p = 0,46$ . Sesuai dengan hasil berbagai studi yang mendapatkan asosiasi terbesar homosistein dengan aterosklerosis adalah justru dengan kelainan pembuluh darah perifer ( *PVD* ). Ray JG dalam studi meta-analisisnya terhadap hubungan antara hiperhomosisteinemia dengan kelainan vaskuler, mendapatkan : OR tertinggi pada kelainan pembuluh darah perifer ( OR 6,8 ), diikuti kelainan pembuluh darah serebral dengan OR 2,5, dan terkecil kelainan pembuluh darah koroner dengan OR 1,7.<sup>(5,40)</sup>

Korelasi antara homosistein dengan neuropati otonom jantung ( EKG ) signifikan, dengan nilai  $p = 0,029$ .

## **KETERBATASAN PENELITIAN**

1. Pada penelitian ini jumlah sampel yang relatif kecil, menyebabkan tidak dapat dilakukan analisa regresi multipel, sehingga tidak dapat diketahui faktor risiko manakah yang paling dominan untuk terjadinya gangguan vaskuler perifer, termasuk disini apakah homosistein, profil lipid, lama DM, pengendalian gula darah, indeks massa tubuh dan sebagainya. Hal ini disebabkan oleh karena keterbatasan dana dan waktu.
2. Pada penelitian ini tidak menggunakan kontrol, sehingga hasilnya tidak dapat dibandingkan antara kasus dan kontrol. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan dana.
3. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan darah Hb A1c sebagai indikator pengendalian gula darah yang lebih lama dan lebih baik dari pada gula darah puasa yang hanya mencerminkan saat itu. Hal ini disebabkan keterbatasan dana.
4. Tidak dapat melakukan follow up terhadap penderita yang hiperhomosisteinemia, untuk mengetahui penyebab terjadinya hiperhomosisteinemia, apakah faktor genetik, lingkungan, kadar vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> atau asam folat dalam darah dan sebagainya. Hal ini juga disebabkan keterbatasan waktu dan dana.

## KESIMPULAN

1. Pada penderita DM tipe 2 dengan gangguan vaskuler perifer didapatkan nilai *API* berkisar antara 0,55 <sup>s</sup>/<sub>d</sub> 0,89, dengan rerata  $0,81 \pm 0,09$ .

Kadar homosistein plasma puasa berkisar antara 5,8 <sup>s</sup>/<sub>d</sub> 30  $\mu\text{mol/L}$ , dengan rerata  $14,3 \pm 6,9 \mu\text{mol/L}$ . Hiperhomosisteinemia ( $\geq 15 \mu\text{mol/l}$ ) didapatkan pada dua belas dari tiga puluh (40%) responden.

2. Terdapat hubungan yang kuat ( $r = -0,82$ ) dan bermakna ( $p = 0,0001$ ) antara kadar homosistein plasma dengan nilai *ankle-brachial pressure index* (*API*). Makin rendah nilai *ankle-brachial pressure index* (*API*) makin tinggi kadar homosisteinnya.

3. Tidak didapati hubungan antara nilai *API* dengan kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida.

## SARAN

Perlu penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metodologi penelitian yang lebih baik, untuk mendapatkan kesimpulan yang lebih baik secara statistik, tentang kadar gula darah puasa, homosistein, profil lipid dan lain-lain, dan korelasi antar variabel pada penderita DM tipe 2. Bila sampel mencukupi di harapkan dapat dilakukan analisa statistik regresi, sehingga dapat di ketahui faktor risiko mana yang lebih dominan pengaruhnya terhadap terjadinya PVD.

Perlunya sampel kontrol, agar hasil penelitian dapat dibandingkan antara kasus dan kontrol.

Bila mendapatkan adanya hiperhomosisteinemia pada responden, perlu di telusuri lebih jauh faktor yang mempengaruhi peningkatan homosistein. Dengan harapan hiperhomosisteinemia pada DM tipe 2 yang merupakan faktor risiko independen terjadinya aterosklerosis ini dapat dikontrol.

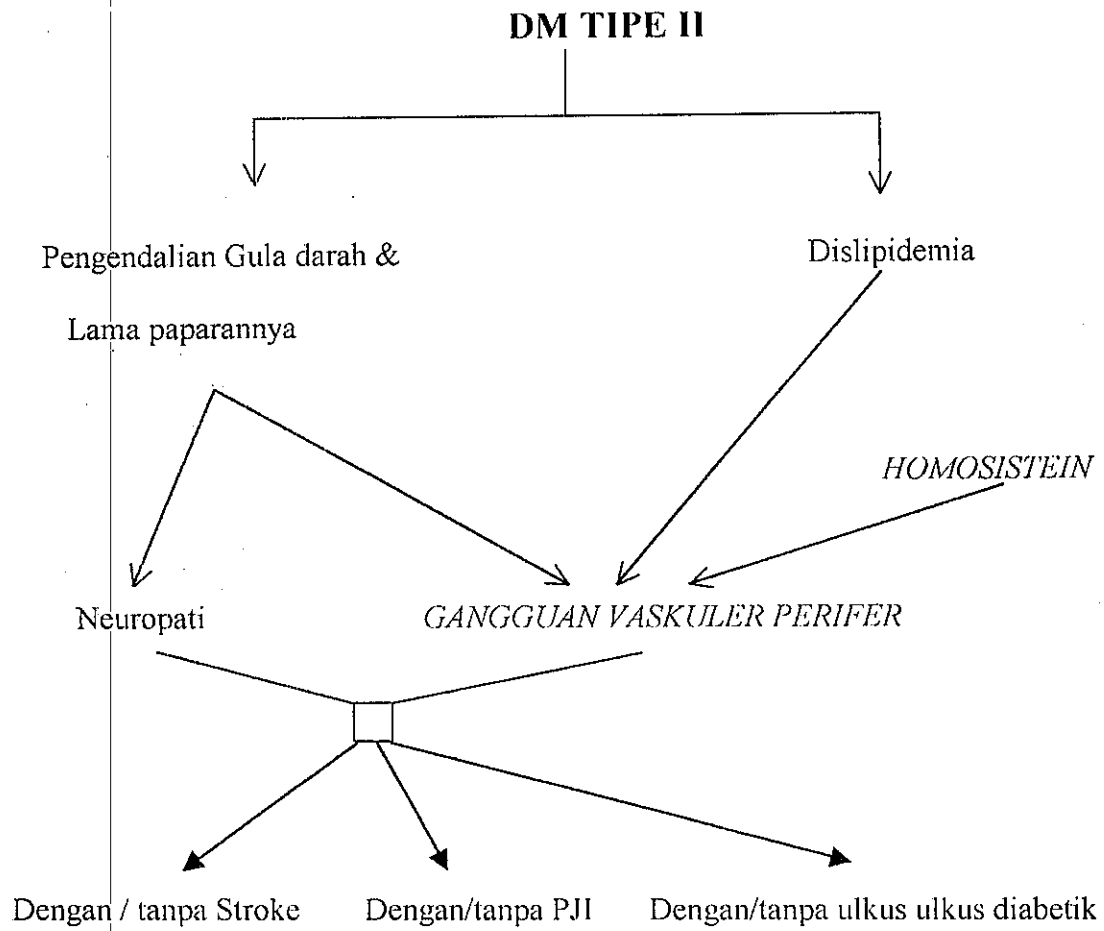
## DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Standarts of medical care for patients with diabetes mellitus. In : Diabetes care : Clinical Practice Recommendations. 1997; 20: 55-9.
2. Waspádji S. Kaki diabetik: Kaitanya dengan neuropati diabetik. Dalam : Kaki diabetik. Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T (edt). Balai penerbit UNDIP. Semarang. 1997. E1-16.
3. Djokomoeljanto R. Tinjauan umum tentang kaki diabetes. Dalam : Kaki diabetik. Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T (edt). Balai penerbit UNDIP. Semarang. 1997. A1-10.
4. Welch GN, Localzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *NEJof Med.* 1998.1042-49.
5. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch intern med.* 1998;158:2101-6.
6. Wijaya A. Homosistein : Faktor resiko independen yang penting untuk penyakit perifer, serebro dan kardiovaskuler. *Forum diagnosticum. Prodia.* 1998;4:1-8.
7. Suastika K, Santoso A, Wijaya A, Tjokroprawiro A. Homocysteine in type 2 diabetes mellitus. *PIT Nasional endokrin. Medika FK UGM. Yogyakarta.* 1999.395-403.
8. Edmonds ME. The diabetic foot. In : *International texbook of diabetes mellitus.* Alberti KGMM (eds). John Wiley & Sons. 1992;2:1535-48.
9. Tan Yeang T. Multidiciplinary management of the diabetic foot in Singapore. *Med Progress.* November 1994. 5-8.
10. Askandar A, Tjandra S. Dasar – dasar patogenesis dan terapi makro-mikroangiopati diabetik. *Acta med Indo.* 1984;6:233-47.
11. Rose R. Atherosclerosis–An inflammatory disease. *NEJ of Med.* 1999;340(2):115-23.



12. King GL, Banskota NK. Mechanisme of diabetik microvascular complication. In : Kahn R (eds). Joslin's diabetes mellitus. 14<sup>th</sup> ed. 1994. 635-8.
13. Soegondo S. Mekanisme komplikasi diabetes melitus: aspek ilmu-ilmu dasar pada keadaan klinik. Pertemuan Ilmiah tahunan Ilmu Penyakit Dalam FK UI. Jakarta. 1999. 87-101.
14. Haller H, Drab M, Luft F.C. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. Clin nephrology. 1996; 46(4): 246-55.
15. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague AE, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Diabetes care. 1992; 19(9): 1156-64.
16. Djokomoeljanto R. Dislipidemia pada diabetes mellitus. Komplikasi mikro dan makroangiopati diabetik. Darmono, Suyatmi, Tjokorda GDP <sup>(edit)</sup> . Balai Penerbit UNDIP. Semarang. 2001; 1-10.
17. Chait A, Bierman EL. Patogenesis of macrovasculer in diabetes mellitus. In : Kahn R (eds). Joslin's diabetes mellitus. 14<sup>th</sup> ed. 1994; 653-8.
18. Djokomoeljanto R. Peran gliclazide sebagai anti-radikal bebas. PIT Nasional endokrin. Medika FK UGM. Yogyakarta. 1999; 41-52.
19. Shigematsu H. Diabetes and peripheral arterial occlusion. Asian Med J. 1998;41(5): 253-60.
20. Yamada N. Atherosclerosis and control of risk factor. Asian Med J. 1997;40(8):423-8
21. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocystein in plasma or serum : Methods and clinical applications. Clinical chemistry. 1993; 39(9): 1764-79.

## KERANGKA KONSEP



## **BAB III.**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **III. 1. DESAIN PENELITIAN.**

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* - analitik.

#### **III. 2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.**

Tempat penelitian : Rawat jalan dan bangsal penyakit dalam RSDK Semarang.

Waktu penelitian Oktober tahun 2000 – April tahun 2001

#### **III. 3. POPULASI PENELITIAN**

Semua penderita yang memenuhi kriteria DM tipe II dengan gangguan vaskuler perifer yang berobat atau dirawat di RSDK dan memenuhi kriteria penelitian.

##### **Kriteria inklusi :**

- Penderita DM tipe II (sesuai kriteria PERKENI 1998) dengan gangguan vaskuler perifer.
- Usia responden antara 40 – 80 tahun
- Lama menderita DM minimal 5 tahun.
- Bersedia menjadi responden

##### **Kriteria eklusi :**

- Penderita DM tipe II dengan gangguan faal ginjal berat.

#### **III. 4. BESAR SAMPEL**

Sesuai dengan tujuan dan rancangan penelitian diatas, maka diperlukan sejumlah sampel yang representatif untuk populasinya, dengan jumlah sampel minimum sesuai rumus proporsi tunggal :

22. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia, an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation*. 1999; 99: 1156-60.
23. Graham IM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1997; 277 : 1775-81
24. Clarke R, et al. Hyperhomocysteinemia : An independent risk factor for vascular disease. *The NEJ Med*. 1991; 324: 1149-55.
25. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases : A mini – review. *Clinical chemistry*. 1995; 41(1):173-6.
26. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin chem*. 1998; 44: 1833-43.
27. Donnelly JG. Homocysteine : Biochemistry, measurement, and role in vascular disease. *Biotech Lab Int*. January-February. 1999.
28. Sainato D. The hype on homocysteine testing, Are homocysteine levels a predictor of coronary heart disease ?. *Clin Lab News*. 1998; 24 : 1-12.
29. Verhoef P, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction : Relation with vitamin B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol*. 1996; 143:645-59.
30. Verhoef P, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler thromb vasc biol*. 1997; 17:989-95.
31. Duel PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: An important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr opin lipidol*. 1997; 8: 28-34.
32. Clark R, et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin chem*. 1999; 44 : 102-7.

33. Mansoor MA, Svardal AM, Schneede J. Dynamic relation between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men. *Clin chem.* 1992; 38:1316-21.
34. Vijay V, Narasimhan D.V.L, Seena R, Snehalatha C, Ramachandran A. Clinical profile of diabetic foot infections in south India – a retrospective study. *British Diab Ass. Diab Med.* 2000; 17:215-8.
35. Soegondo S, Soewondo P, Semiardji G, Oemardi M, Suyono S, Supartondo. *Diabcare Asia – Indonesia.* Masjhur J S, Sri-Hartini KS ( <sup>edt</sup> ). Dalam : *Endokrinologi Klinik* 2000. Perkeni Cab. Bandung. 2000; 131-156.
36. Mantey I, Foster V M, Spencer S, Edmonds ME. Why do foot ulcers recur in diabetic patients ?. *British Diab Ass. Diab Med.* 1999; 16:245-9.
37. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factor for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Inter Med.* 1998; 158: 998-1004.
38. Rovina, Hariwibowo B, Sri-Hartini KS, Sjukrudin E. Hubungan neuropati otonom jantung dengan lama DM dan retinopati diabetik pada penderita DM tipe-2. *PIT endokrin.* Asdie HA, Wiyono P ( <sup>edt</sup> ). FK UGM. Yogyakarta. 1999; 377-83.
39. Gottsater A, Ahmed M, Fernlund P, sundkvist G. Autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridemia. *British Diab Ass. Diab Med.* 1998; 16:49-54.
40. Djokomoeljanto R. Peran asam folat dalam pencegahan penyakit kardiovaskuler. Dalam: *Makalah lengkap Symposium 'folic acid, from vitamin to drug'.* Sultana MHF, Susilaningsih N, Sudaryanto ( <sup>edt</sup> ). Badan penerbit UNDIP. Semarang. 2001; 8-28.

41. Taylor LM Jr, De Frang RD, Harris EJ Jr, Porter JM. The association of elevated plasma homocysteine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1991; 13 : 128-36.
42. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease; The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997; 277:1775-81.
43. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia.* 1998; 1 – 9.

UPT-PUSTAK-UNDIP

