



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR DETERMINAN DAN NILAI TAMBAH OSTEOPROTEGERIN
(OPG) DALAM MENDETEKSI PENEHALAN TUNIKA INTIMA-MEDIA (TIM)
KAROTIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

SHIRLY ELISA TEDJASAPUTRA

0706311176

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
JAKARTA
DESEMBER 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR DETERMINAN DAN NILAI TAMBAH OSTEOPROTEGERIN
(OPG) DALAM MENDETEKSI PENEBALAN TUNIKA INTIMA-MEDIA (TIM)
KAROTIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

SPELIALIS-1

ILMU PENYAKIT DALAM

SHIRLY ELISA TEDJASAPUTRA

0706311176

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

JAKARTA

DESEMBER 2012

LEMBAR PENGESAHAN

Menerangkan dan mengesahkan bahwa penelitian yang berjudul :

FAKTOR-FAKTOR DETERMINAN DAN NILAI TAMBAH OSTEOPROTEGERIN (OPG) DALAM MENDETEKSI PENEBALAN TUNIKA INTIMA-MEDIA (TIM) KAROTIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Dilakukan oleh : dr. Shirly Elisa Tedjasaputra
NPM : 0706311176

Penelitian ini telah dilakukan di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta dan disetujui oleh :

Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Dr. dr. Imam Subekti, SpPD, K-EMD
NIP. 195806221984031003

Ketua Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I
dr. Aida Lydia, Ph.D, SpPD, K-GH
NIP. 195807161984032001

Ketua Divisi Metabolik Endokrin
dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD
NIP. 196206091995031001

Pembimbing I
dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD
NIP. 196206091995031001

Pembimbing II
dr. Ika Prasetya Wijaya, SpPD, K-KV
NIP. 196801051997031002

Pembimbing Metodologi dan Statistik
Dr. dr. Siti Setiati, SpPD, K-Ger, M.Epid
NIP. 196110151987032002

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

Menerangkan dan mengesahkan bahwa penelitian yang berjudul :

**FAKTOR-FAKTOR DETERMINAN DAN NILAI TAMBAH OSTEOPROTEGERIN
(OPG) DALAM MENDETEKSI PENEBALAN TUNIKA INTIMA-MEDIA (TIM)
KAROTIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Dilakukan oleh : dr. Shirly Elisa Tedjasaputra
NPM : 0706311176
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Telah berhasil dipertahankan di hadapan penguji pada tanggal 26 Desember 2012 dan diterima sebagai bagian persyaratan untuk memperoleh gelar Spesialis-1 IPD pada program studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Penguji :

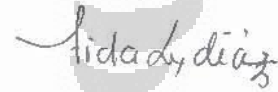
Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Dr. dr. Imam Subekti, SpPD, K-EMD
NIP. 195806221984031003



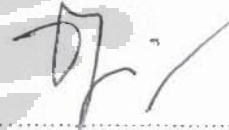
Ketua Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I

dr. Aida Lydia, Ph.D, SpPD, K-GH
NIP. 195807161984032001



Ketua Divisi Metabolik Endokrin

Dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD
NIP. 196206091995031001



Penguji Umum

dr. Widayat Djoko Santoso, SpPD, K-PTI
NIP. 196001231988021001



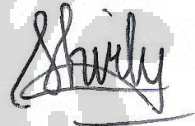
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : **dr. Shirly Elisa Tedjasaputra**

NPM : **0706311176**

Tanda tangan :



Tanggal : **27 Desember 2012**

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini;

Nama : dr. Shirly Elisa Tedjasaputra

NPM : 0706311176

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Departemen : Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul

FAKTOR-FAKTOR DETERMINAN DAN NILAI TAMBAH OSTEOPROTEGERIN (OPG) DALAM MENDETEKSI PENEBALAN TUNIKA INTIMA-MEDIA (TIM) KAROTIS PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan **Hak Bebas Royalti Noneklusif** ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk data (*data base*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 27 Desember 2012

Yang menyatakan,



(dr. Shirly Elisa Tedjasaputra)

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan berkat yang dilimpahkanNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dan pendidikan saya di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa semua yang telah saya capai sampai saat ini, baik selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan selama mengerjakan tesis ini adalah tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dukungan, kerjasama dan doa restu dari berbagai pihak. Oleh karena itu izinkanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- **Dr. dr. Ratna Sitompul, SpM (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia saat ini, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjalani proses pendidikan di Fakultas yang beliau pimpin.
- **Dr. dr. Imam Subekti, SpPD, K-EMD** sebagai Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan **Dr. dr. Czeresna Heriawan Soejono, SpPD, K-Ger, M.Epid, FACP** serta **Prof. Dr. H. Azis Rani, SpPD, K-GEH** sebagai Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI terdahulu atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang beliau pimpin.
- **dr. Aida Lydia, PhD, SpPD, K-GH** selaku Ketua Program Studi Spesialis-1 saat ini dan **Dr. dr. Aru W. Sudoyo, SpPD, K-HOM, FACP, Dr. dr. Siti Setiati, SpPD, K-Ger, M.Epid** serta **Prof. Dr. dr. Suhardjono, SpPD, K-GH, K-Ger** selaku Ketua Program Studi terdahulu, serta kepada para **Staf Koordinator Pendidikan** atas kesempatan, bimbingan dan perhatian yang diberikan selama masa pendidikan saya.

- **Dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD** selaku Ketua Divisi Metabolik Endokrin yang telah memberikan kesempatan dan kemudahan bagi saya untuk melakukan penelitian di divisi yang beliau pimpin.
- **Dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD, dr. Ika Prasetya Wijaya, SpPD, K-KV** dan **Dr. dr. Siti Setiati, SpPD, K-Ger, M.Epid** selaku pembimbing penelitian, pembimbing metodologi dan statistik penelitian saya yang telah banyak sekali memberikan bimbingan, masukan, perhatian dan dukungan kepada saya selama proses penelitian ini.
- **Dr. dr. Cleopas Martin Rumende, SpPD, K-P** selaku pembimbing akademik yang siap membantu saya jika ada kesulitan selama menjalani pendidikan saya.
- **Para Guru Besar dan Staf Pengajar** di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM yang telah menjadi guru dan teladan bagi saya selama masa pendidikan.
- **Para Koordinator dan Ketua Divisi** beserta **Staf** di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM yang telah memberikan dukungan sarana dan prasarana selama proses pendidikan saya.
- Staf administrasi di lingkungan Divisi Endokrin Metabolik dan Kardiologi (**Mbak Ola, Mba Anna, Pak Wandu, Mas Dede, Mas Dadang, Mas Rizki, Bu Dian, Bu Anemi, Mbak Lisa**) serta staf administrasi di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam (**Mbak Aminah, Bu Yanti, Mas Heri**) yang telah banyak membantu dalam proses pendidikan dan penelitian ini.
- **Dr. Indra Wijaya, SpPD, dr. Robert** dan **dr. Stefani** yang telah banyak membantu saya dalam penelitian ini.
- Para perawat, tenaga paramedis, petugas penata rekening, petugas farmasi dan semua pegawai RSCM, RS Persahabatan, RSU Tangerang, RS Dharmais, RSPAD Gatot Subroto dan RS Fatmawati yang telah menyertai perjalanan pendidikan saya hingga selesai.
- Para pasien di RSCM, RS Persahabatan, RSU Tangerang, RS Dharmais, RSPAD Gatot Subroto dan RS Fatmawati yang telah memberikan ilmu dan pengalaman

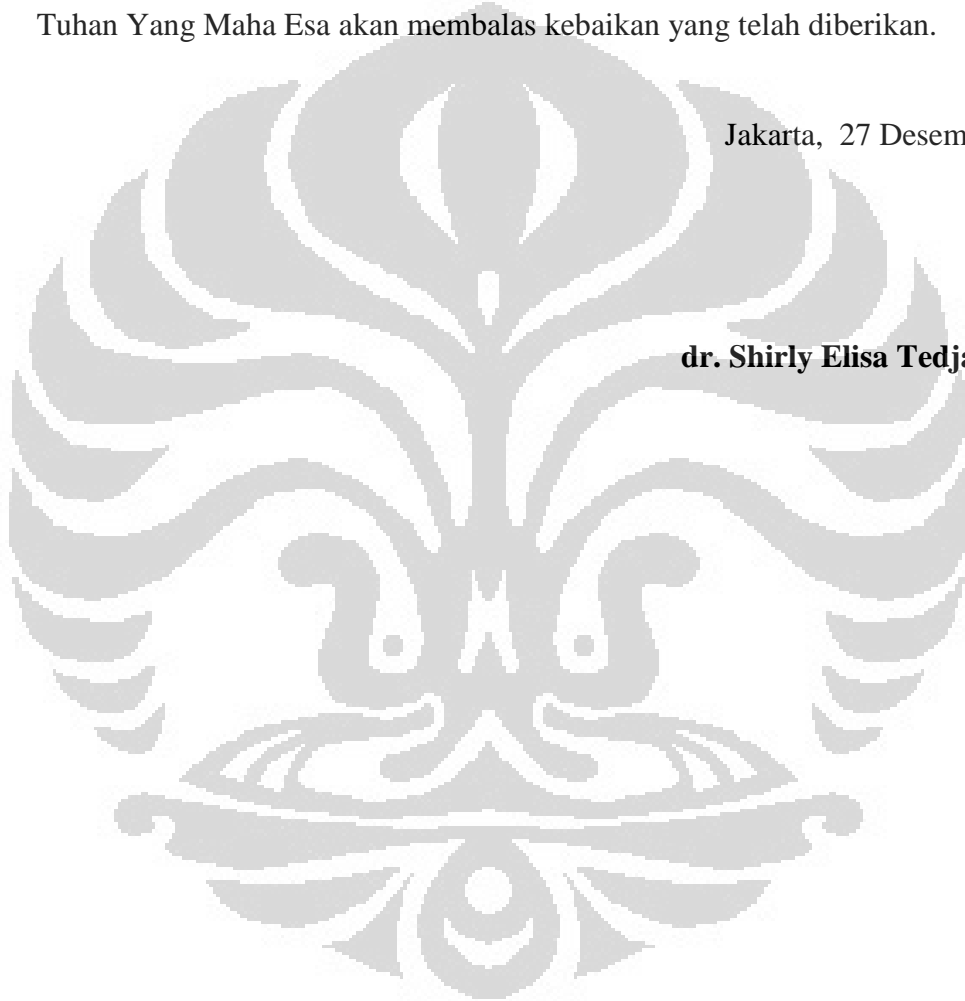
yang berharga kepada saya selama proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

- **Para pasien di Poliklinik Metabolik Endokrin dan Poliklinik Spesialis Ilmu Penyakit Dalam** yang telah bersedia menjalani proses penelitian ini. Data yang didapatkan merupakan hal yang sangat berharga dan dapat bermanfaat untuk pelayanan kesehatan kepada masyarakat.
- Para senior dan teman sejawat sesama Peserta Program Dokter Spesialis-1 di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam atas dukungan dan kerjasamanya selama ini.
- Teman-teman seangkatan : **dr. Indra Wijaya, SpPD, dr. Birry Karim, SpPD, dr. Annissa, SpPD, dr. Andree K, dr. Suryo, dr. Indah, dr. Rizki, dr. Ayatullah, dr. Ratih TKD, dr. Lidya, dr. Kristoforus, dr. Eka W K, dr. Dewi M, dr. Masralena, dr. Nata, dr. Dipdo, dr. Vidhia, dr. Mira Y, dr. Anugrahini** dan **dr. Merlyn** atas kebersamaan, dukungan dan kerjasama selama ini.
- Orang tua saya, **Ayah Robert Tedjasaputra** dan **Ibu Lucia Setiawati** atas kasih sayang, dorongan, dukungan, nasehat serta doanya kepada saya. Sungguh tiada ucapan terima kasih apapun di dunia ini yang dapat melukiskan betapa besarnya rasa terima kasih saya kepada mereka. Tiada mungkin saya dapat membalas apa yang telah mereka berdua berikan selama ini. Permohonan maaf juga saya haturkan atas perhatian dan waktu yang tidak banyak dapat saya berikan selama saya menjalani masa pendidikan ini.
- Adik saya **Listy Edita** atas dukungan dan doanya untuk keberhasilan saya selama ini.

- Kepada keluarga dan sahabat-sahabatku atas dukungan, masukan, kesabaran, pengertian serta doa yang diberikannya kepada saya selama menjalani masa pendidikan ini, sungguh tiada kata yang dapat dilukiskan untuk kehadiran kalian dan penyertaannya selama ini.
- Serta kepada seluruh pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang juga banyak memberikan bantuan dan dukungan kepada saya selama ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa akan membalas kebaikan yang telah diberikan.

Jakarta, 27 Desember 2012

dr. Shirly Elisa Tedjasaputra



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xviii
<i>ABSTRACT</i>	xix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat di bidang ilmiah	4
1.4.2 Manfaat di bidang pelayanan masyarakat	4
1,4,3 Manfaat di bidang pengembangan penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus	5
2.2 Kalsifikasi Vaskular	6
2.3 Kalsifikasi Vaskular pada DM tipe 2	11
2.4 Faktor-faktor Determinan Kalsifikasi Vaskular pada DM tipe 2	13
2.4.1 Lama menderita diabetes melitus	14
2.4.2 Kadar HbA1c	15
2.4.3 Hipertensi	16
2.4.4 Dislipidemia	16

2.4.5	Penyakit ginjal kronik (PGK)	17
2.4.6	Merokok	17
2.4.7	Inflamasi	18
2.4.8	Hiperhomosistein	18
2.4.9	Osteoprotegerin (OPG)	18
2.5	Hubungan OPG dengan Kalsifikasi Vaskular	23
2.5.1	Hubungan OPG dengan kalsifikasi vaskular pada populasi umum	23
2.5.2	Hubungan OPG dengan kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2	24
2.6	Pemeriksaan Ultrasonografi (USG) Karotis untuk Menilai Kalsifikasi Vaskular	29
2.7	Kerangka Teori	34
BAB III.	KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL	35
3.1	Kerangka Konsep	35
3.2	Definisi Operasional	36
BAB IV.	METODE PENELITIAN	38
4.1	Desain Penelitian	38
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	38
4.3	Populasi dan Subyek Penelitian	38
4.4	Kriteria Pemilihan Subyek Penelitian	38
4.4.1	Kriteria penerimaan	38
4.4.2	Kriteria penolakan	38
4.5	Besar Sampel	39
4.6	Teknik Pemilihan Sampel	40
4.7	Alur Penelitian	40
4.8	Cara Kerja	40
4.8.1	Data yang dikumpulkan	41
4.8.2	Instrumen pengumpulan data	41
4.8.3	Cara pengumpulan data	41
4.8.4	Teknik pemeriksaan kadar OPG darah	42
4.8.5	Teknik pemeriksaan USG karotis	43
4.9	Pengolahan dan Analisis Data	44
4.10	Etika Penelitian	45
4.11	Jadwal Penelitian	45
4.12	Biaya Penelitian	45
4.13	Organisasi Penelitian	45
4.14	Penulisan dan Pelaporan Hasil Penelitian	46
BAB V.	HASIL PENELITIAN	47
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian	47
5.2	Pengukuran Ketebalan TIM Karotis	50
5.3	Sensitivitas, Spesifisitas dan Nilai Duga Pemeriksaan OPG	51

5.4	Analisis Bivariat	52
5.5	Analisis Multivariat	52
5.5.1	Model analisis multivariat tanpa variabel OPG	53
5.5.2	Model analisis multivariat dengan variabel OPG	54
5.5.3	Perbandingan antar model analisis	56
BAB VI.	PEMBAHASAN	57
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian	57
6.2	Faktor Determinan Penebalan TIM Karotis	61
6.2.1	Lama menderita DM	61
6.2.2	Hipertensi	61
6.2.3	Dislipidemia	62
6.2.4	HbA1c	63
6.2.5	Osteoprotegerin (OPG)	64
6.3	Sensitivitas, Spesifisitas dan Nilai Duga Pemeriksaan OPG	65
6.4	Nilai Tambah OPG dalam Mendeteksi Penebalan TIM karotis	66
6.5	Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	66
6.6	Generalisasi Hasil Penelitian	67
BAB VII.	SIMPULAN DAN SARAN	69
7.1	Simpulan	69
7.2	Saran	69
	RINGKASAN	70
	SUMMARY	72
	DAFTAR PUSTAKA	74
	LAMPIRAN	
	Lampiran 1. Lembar Data Penelitian	81
	Lampiran 2. Penjelasan Partisipasi dalam Penelitian	83
	Lampiran 3. Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	84
	Lampiran 4. Surat Etik dan Persetujuan Penelitian	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema Teori Mekanisme Kalsifikasi Vaskular	9
Gambar 2.2	Kalsifikasi Arteri Medial dan Aterosklerosis	12
Gambar 2.3	Alur peningkatan Osteoprotegerin (OPG)	20
Gambar 2.4	Struktur Pembuluh Darah Normal	29
Gambar 2.5	Ketebalan Tunika Intima - Media (TIM) Karotis pada Ultrasonografi	31
Gambar 5.1	Tabel 2 x 2 OPG dengan Penebalan TIM Karotis	51
Gambar 5.2	Kurva ROC Model Analisis tanpa Variabel OPG	53
Gambar 5.3	Sensitivitas dan Spesifisitas Model Analisis tanpa Variabel OPG	54
Gambar 5.4	Kurva ROC Model Analisis dengan Variabel OPG	55
Gambar 5.5	Sensitivitas dan Spesifisitas Model Analisis dengan Variabel OPG ...	55

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Perbedaan Kalsifikasi Tunika Intima dan Tunika Media	7
Tabel 2.2	Penelitian Faktor Determinan Kalsifikasi Vaskular	22
Tabel 2.3	Penelitian Osteoprotegerin (OPG)	25
Tabel 2.4	Ketebalan TIM Karotis Berdasarkan Usia	32
Tabel 5.1	Karakteristik Subyek Penelitian	47
Tabel 5.2	Ketebalan TIM Karotis Dinilai dengan USG B-Mode	50
Tabel 5.3	Prevalensi Penebalan TIM Karotis pada pasien DM tipe 2	51
Tabel 5.4	Analisis Bivariat	52
Tabel 5.5	Analisis Multivariat tanpa Variabel OPG	53
Tabel 5.6	Analisis Multivariat dengan Variabel OPG	54
Tabel 5.7	Perbandingan antar Model Analisis	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Data Penelitian	81
Lampiran 2. Penjelasan Partisipasi dalam Penelitian	83
Lampiran 3. Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	84
Lampiran 4. Surat Etik dan Persetujuan Penelitian	85

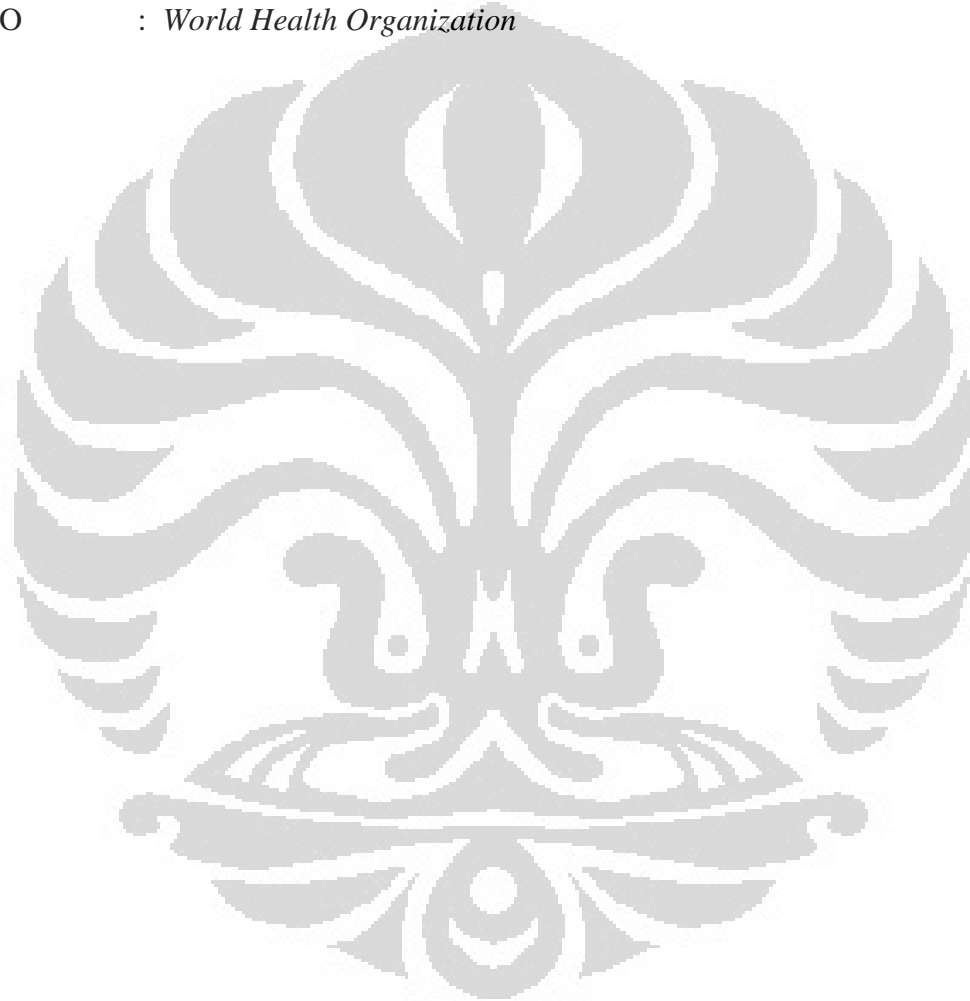


DAFTAR SINGKATAN



ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
AGE	: <i>Advanced Glycation End Product</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARIC	: <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>
ATP-III	: <i>Adult Treatment Panel III</i>
CAPS	: <i>Carotid Atherosclerosis Progression Study</i>
CHS	: <i>Cardiovascular Health Study</i>
CRP/hs-CRP	: <i>C-reactive Protein / High Sensitivity C-reactive Protein</i>
CSF	: <i>Colony Stimulating Factor</i>
CVCs	: <i>Calcifying Vascular Cells</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
GAG	: <i>Glikosaminoglikan</i>
HbA1c	: <i>Glycated Haemoglobin A1c</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LCCA	: <i>Left Communis Carotid Artery</i>
LDL-ox	: <i>Low Density Lipoprotein-oxidized</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloprotease</i>
OHO	: <i>Obat Hipoglikemik Oral</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
OPN	: <i>Osteopontin</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
QCS	: <i>Quantitative Carotid Stiffness</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand</i>
RCCA	: <i>Right Communis Carotid Artery</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

- SANDS : *Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study*
TIM : *Tunika Intima-Media*
TNF : *Tumor Necrosis Factor*
TRAIL : *Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis Inducing Ligand*
USG : *Ultrasonografi*
VSMC : *Vascular Smooth Muscle Cell*
WHO : *World Health Organization*



ABSTRAK

Faktor-Faktor Determinan dan Nilai Tambah Osteoprotegerin (OPG) dalam Mendeteksi Penebalan Tunika Intima-Media (TIM) Karotis pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Shirly Elisa Tedjasaputra, Tesis, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2013

Latar Belakang. Kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan tunika intima-media (TIM) karotis pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan faktor prediktor terhadap kejadian serebro-kardiovaskular. Osteoprotegerin (OPG) merupakan petanda disfungsi endotel yang dapat digunakan sebagai prediktor terhadap penebalan TIM karotis. Penggunaan ultrasonografi (USG) karotis untuk menilai ketebalan TIM karotis masih terbatas di Indonesia sehingga diperlukan metode diagnostik lain yang lebih *cost effective*.

Tujuan. Menentukan faktor-faktor determinan yang bermakna dan nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

Metodologi. Studi potong lintang dilakukan di poliklinik Metabolik Endokrin dan poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan April – Juni 2012 pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi penyakit ginjal kronik (PGK) stadium III – V dan tidak merokok. Pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat dan multivariat pada variabel lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia, HbA1c dan OPG, kemudian ditentukan nilai tambah pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

Hasil dan Pembahasan. Dari 70 subyek penelitian, didapatkan jumlah subyek dengan peningkatan OPG dan penebalan TIM karotis adalah sebesar 45,7 % dan 70 %. Dari 49 subyek dengan penebalan TIM karotis, didapatkan 61,2 % subyek dengan peningkatan OPG. Lama menderita DM (OR 26,9; IK 95 % 2 – 365,6), hipertensi (OR 22; IK 95 % 2,3 – 207,9), dislipidemia (OR 85,2; IK 95 % 3,6 – 203,6) dan OPG (OR 12,9; IK 95 % 1,4 – 117,3) berhubungan secara bermakna dengan penebalan TIM karotis. Pemeriksaan OPG mempunyai spesifisitas dan nilai duga positif tinggi (90,5 % dan 84 %). Nilai tambah diagnostik OPG hanya sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis.

Kesimpulan. Faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia dan OPG. Nilai tambah diagnostik dari pemeriksaan OPG adalah sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

Kata Kunci : Diabetes melitus (DM) tipe 2, faktor determinan, osteoprotegerin (OPG), penebalan tunika intima-media (TIM) karotis

ABSTRACT

Determinant Factors and Added Value of Osteoprotegerin (OPG) to Detect Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) in Type 2 Diabetes Mellitus Patient

Shirly Elisa Tedjasaputra, Thesis, Faculty of Medicine University of Indonesia, 2013

Background. Vascular calcification measured by carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus (DM) patient is a predictor for cerebro-cardiovascular event. Osteoprotegerin (OPG) as a marker for endothelial dysfunction can be used as a predictor for increased CIMT. Applicability of carotid ultrasonography (USG) in Indonesia is still limited, therefore other diagnostic method that is more cost effective is needed.

Objective. To determine the significant determinant factors and the diagnostic added value of OPG to detect increased CIMT in type 2 DM patient.

Methods. Cross sectional study was conducted in Metabolic Endocrine and Internal Medicine outpatient clinic Cipto Mangunkusumo Hospital between April and June 2012 in type 2 DM patient without history of cerebro-cardiovascular event, without history of chronic kidney disease (CKD) stage III – V and without smoking. Bivariate analysis and multivariate analysis were performed to variables duration of DM, hypertension, dyslipidemia, HbA1c and OPG, followed by determining the diagnostic added value of OPG to detect increased CIMT in type 2 DM patient.

Results. From 70 subjects, there were 45,7 % subject with increased OPG and 70 % subject with increased CIMT. From 49 subject with increased CIMT, 61,2 % subject had increased OPG. Duration of DM (OR 26,9; IK 95 % 2 – 365,6), hypertension (OR 22; IK 95 % 2,3 – 207,9), dyslipidemia (OR 85,2; IK 95 % 3,6 – 203,6) and OPG (OR 12,9; IK 95 % 1,4 – 117,3) were correlated significantly to increased CIMT. OPG measurement had high specificity and positive predictive value (90,5 % and 84 %). Diagnostic added value of OPG was only as 2,3 % to detect increased CIMT in type 2 DM patient.

Conclusion. The significant determinant factors for detection of increased CIMT in type 2 DM patient were duration of DM, hypertension, dyslipidemia and OPG. The diagnostic added value of OPG was 2,3 % to detect increased CIMT in type 2 DM patient.

Key words : Type 2 diabetes mellitus (DM), determinant factors, osteoprotegerin (OPG), increased carotid intima-media thickness (CIMT)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu komplikasi kronik diabetes melitus (DM) tipe 2. Komplikasi kronik tersebut didasarkan oleh berbagai macam faktor, antara lain kalsifikasi vaskular.^{1,2} Kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2 telah diketahui sebagai faktor prediksi independen terhadap kejadian serebro-kardiovaskular. Kalsifikasi vaskular pada diabetes melitus berhubungan dengan peningkatan mortalitas, risiko stroke dan risiko amputasi.³ Beberapa penelitian yang dilakukan di Eropa menunjukkan bahwa prevalensi kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan tunika intima-media (TIM) karotis pada pasien DM tipe 2 cukup tinggi, yaitu berkisar antara 37 % - 70,5 %.⁴⁻⁶

Kalsifikasi vaskular pada DM telah diteliti sejak lama, namun sangat berkembang dalam 10 tahun terakhir. Kalsifikasi vaskular merupakan suatu proses aktif yang diperantarai oleh sel, akibat ketidakseimbangan antara promotor dan inhibitor mineralisasi yang melibatkan tunika intima dan media pembuluh darah. Saat awal terjadinya resistensi insulin (sebelum DM terdiagnosis) proses pro-aterosklerotik vaskular atau ateroskleropati sudah mulai terjadi dan berhubungan dengan disfungsi endotel yang mengawali proses kalsifikasi vaskular.⁷

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor determinan yang berhubungan secara bermakna dengan kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2. Pada penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk, faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan progresivitas kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 adalah usia, hipertensi, kadar kolesterol LDL darah, kadar HbA1c, penggunaan statin dan kadar osteoprotegerin (OPG) darah.⁸ Pada penelitian *The Cardiovascular Health Study* (CHS) yang dilakukan oleh Fried dkk didapatkan bahwa faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan terjadinya kalsifikasi vaskular adalah diabetes melitus, hipertensi dan dislipidemia.⁹ Sedangkan pada *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS), faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan penebalan TIM

karotis yaitu usia, indeks massa tubuh (IMT), hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia.^{10,11} Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor-faktor determinan utama yang berhubungan secara bermakna dengan kalsifikasi vaskular adalah diabetes melitus (DM), hipertensi dan dislipidemia.

Kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2 dapat dinilai dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG) karotis, yaitu dengan menilai ketebalan tunika intima-media (TIM) karotis. Aterosklerosis arteri karotis merupakan indikator proses aterosklerosis secara luas.⁶ Pemeriksaan USG karotis mempunyai sensitivitas 93,4 % dan spesifisitas 94 % untuk menilai aterosklerosis koroner. Namun hasil USG karotis sangat tergantung pada operator, memerlukan biaya yang mahal dan waktu yang lama, alat tidak selalu tersedia dan belum dilakukan secara rutin.¹² Dengan adanya keterbatasan tersebut maka diperlukan metode diagnostik lain yang bersifat non invasif, mudah dilakukan, murah, serta mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Beberapa biomarker spesifik yang dapat digunakan sebagai prediktor kalsifikasi vaskular, antara lain OPG, *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) dan *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL).¹³ Osteoprotegerin (OPG) merupakan molekul yang dihasilkan di dalam berbagai jaringan, termasuk pembuluh darah dan tulang, yang berfungsi sebagai reseptor untuk *ligand of receptor activator of NF- κ B* (RANK). Aksis OPG/RANKL/TRAIL mempunyai peranan penting pada modulasi osteogenik dari pembuluh darah pada DM.¹⁴ Adanya peningkatan kadar OPG yang bersirkulasi menunjukkan adanya kerusakan pada dinding arteri, misalnya pada diabetes melitus dan pada penyakit lainnya dimana terdapat kalsifikasi vaskular.¹⁴ Osteoprotegerin (OPG) dapat dideteksi pada bagian sklerosis Monckeberg yang mengalami kalsifikasi dan arteri yang mengalami aterosklerosis yang ditandai dengan pembentukan plak.¹⁵ Saat ini telah dilakukan beberapa penelitian terhadap peranan OPG untuk mendeteksi terjadinya kalsifikasi vaskular. Berbagai penelitian klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG darah berhubungan secara bermakna dengan terjadinya kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis, penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa OPG berpotensi menjadi biomarker terjadinya kalsifikasi vaskular.¹⁶

Penelitian diagnostik mengenai nilai tambah OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 belum pernah dilakukan. Melalui penelitian ini diharapkan pemeriksaan kadar OPG darah dapat menjadi pemeriksaan skrining awal dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini merupakan suatu penelitian diagnostik untuk menentukan faktor-faktor determinan penebalan TIM karotis dan nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Penggunaan USG karotis untuk mendeteksi penebalan TIM karotis mempunyai keterbatasan, yaitu hasil USG karotis tergantung pada pemeriksa, memerlukan biaya yang mahal dan waktu yang lama, alat tidak selalu tersedia serta belum dilakukan secara rutin sehingga diperlukan metode diagnostik lain yang bersifat non invasif, mudah dilakukan, murah, serta mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Selain itu, penelitian diagnostik mengenai nilai tambah pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 belum pernah dilakukan. Melalui penelitian ini diharapkan pemeriksaan kadar OPG darah dapat menjadi pemeriksaan skrining awal dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

Dari rumusan masalah diatas, pertanyaan penelitian yang ditetapkan yaitu :

1. Faktor-faktor determinan apa saja yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 ?
2. Berapa nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif dari pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 ?
3. Berapa nilai tambah OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menentukan faktor-faktor determinan dan nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.
2. Menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif dari pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.
3. Menentukan nilai tambah (*added value*) diagnostik dari pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat di bidang ilmiah

1. Mendapatkan informasi mengenai faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.
2. Mendapatkan informasi mengenai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif dari pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.
3. Mendapatkan informasi mengenai nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

1.4.2 Manfaat di bidang pelayanan masyarakat

Manfaat penelitian di bidang pelayanan masyarakat yaitu para klinisi dapat melakukan skrining kepada pasien-pasien DM tipe 2 yang berisiko tinggi terhadap terjadinya penebalan TIM karotis dengan menggunakan metode diagnostik yang lebih sederhana, mudah dilakukan dan lebih *cost effective*.

1.4.3 Manfaat di bidang pengembangan penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data untuk penelitian selanjutnya dalam ruang lingkup yang lebih besar mengenai faktor-faktor determinan penebalan TIM karotis lainnya pada pasien DM tipe 2 dan menilai peranan OPG terhadap komplikasi kalsifikasi vaskular yang berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada pasien DM tipe 2 di Indonesia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan organ jangka panjang, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.¹

Prevalensi DM secara global berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) adalah sekitar 220 juta orang pada tahun 2004 dengan perkiraan menjadi 366 juta orang pada tahun 2030, dengan insidensi 1,3 juta per-tahun dan menempati 5 % dari seluruh penyebab kematian secara global setiap tahunnya.¹⁷ Pada penelitian epidemiologi di Indonesia yang dilakukan pada tahun 2001-2005 di daerah Depok didapatkan prevalensi DM tipe 2 adalah sebesar 14,7 % sedangkan penelitian yang dilakukan di Makasar didapatkan prevalensi DM pada tahun 2005 mencapai 12,5 %. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) bekerjasama dengan Bidang Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan melakukan surveilans faktor risiko tidak menular di Jakarta pada tahun 2006 dengan hasil prevalensi DM adalah sekitar 12,1 %. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa Indonesia akan menempati peringkat nomor 5 sedunia dengan jumlah penderita DM sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025.¹⁷

Komplikasi pada DM tipe 2 dapat berupa komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi kronik berupa mikroangiopati dan makroangiopati, yaitu penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit arteri perifer, retinopati diabetik, neuropati diabetik dan nefropati diabetik. Komplikasi kronik tersebut didasarkan oleh berbagai macam faktor, antara lain kalsifikasi vaskular. Penyakit kardiovaskular sampai saat ini merupakan penyebab mortalitas utama, yaitu sekitar 60 %.²

Kalsifikasi vaskular telah diteliti sejak lama, namun sangat berkembang dalam 10 tahun terakhir ini. Kalsifikasi vaskular diketahui berperan secara bermakna terhadap kejadian kardiovaskular. Kalsifikasi vaskular pada DM berhubungan dengan peningkatan mortalitas, risiko stroke dan risiko amputasi.³

Penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk menunjukkan bahwa prevalensi kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 yaitu sebesar 46,3 %.¹⁴ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Maffei dkk pada pasien DM tipe 2 didapatkan bahwa prevalensi penyakit arteri koroner obstruktif adalah sebanyak 37 % dan prevalensi penyakit arteri koroner non-obstruktif adalah sebanyak 43 %.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Lavranos dkk menunjukkan prevalensi penebalan TIM karotis pada penderita DM tipe 2 yang lebih besar, yaitu 70,5 %.⁶

2.2 Kalsifikasi Vaskular

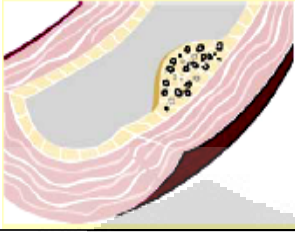
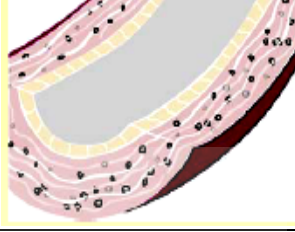
Kalsifikasi vaskular merupakan suatu proses aktif yang diperantarai oleh sel akibat ketidakseimbangan antara promotor (stress oksidatif, metabolisme vitamin D, sitokin proinflamasi, uremia, kalsium (Ca), fosfat (P), apoptosis, glukokortikoid, glukosa, leptin, *Bone Morphogenic Proteins-2/BMP-2*) dan inhibitor (*Matrix Gla Protein/MGP*, osteopontin/OPN, fetuin A, pirofosfat, hormon paratiroid) mineralisasi yang melibatkan tunika intima dan media pembuluh darah.⁷

Kalsifikasi dinding arteri dapat terjadi pada tunika intima dan media. Kalsifikasi tunika intima biasanya berhubungan dengan terjadinya plak aterosklerosis yang semakin lanjut (aorta dan koroner). Bentuk kalsifikasi ini sesungguhnya dapat menstabilisasi plak aterosklerosis dan mengurangi risiko ruptur plak akut.¹⁸

Kalsifikasi tunika media adalah kalsifikasi yang terjadi pada lapisan elastik arteri besar dan sedang, terutama di sekitar serat elastin yang robek/putus dan mengalami disorganisasi. Kalsifikasi tunika media berperan dalam terjadinya tampilan "*pipe-stem*" atau "*tram-line*" yang dahulu disebut sebagai *Monckeberg's medial calcinosis*.^{18,19}

Secara umum, aterosklerosis melalui lesi intima menyebabkan oklusi, sedangkan kalsifikasi tunika media berhubungan dengan kekakuan pembuluh darah. Kedua jenis kalsifikasi ini dapat terdapat bersamaan pada pembuluh darah yang sama, misalnya di arteri koroner, namun dengan faktor risiko yang berbeda dimana kalsifikasi tunika media bukan merupakan suatu proses inflamasi seperti aterosklerosis.¹⁸

Tabel 2.1 Perbedaan Kalsifikasi Tunika Intima dan Tunika Media¹⁹

	Kalsifikasi intima	Kalsifikasi media
Pola kalsifikasi	Aterosklerosis Fokal 	Arteriosklerosis atau sklerosis Monckeberg Menyeluruh 
Faktor-faktor risiko	Dislipidemia Hiperkolesterolemia	Penuaan, diabetes melitus, gagal ginjal, osteoporosis, hipertensi
Mekanisme molekular	Akumulasi lipid Pembentukan sel busa (<i>foam cell</i>) Inflamasi Stress oksidatif Apoptosis	Diferensiasi <i>vascular smooth muscle cells</i> (VSMC) menjadi <i>bone-like cells</i> (osteoblast-kondosit dan <i>osteoclast-like cells</i>) Metabolisme Ca, P, vitamin D Hilangnya inhibitor kalsifikasi (pirofosfat, fetuin)
Konsekuensi	Pembentukan plak : stenosis Kalsifikasi plak	Kekakuan arteri : meningkatkan tekanan nadi, meningkatkan <i>pulse wave velocity</i>
Komplikasi	Iskemia Infark	Hipertensi sistolik Hipertrofi ventrikel kiri

Kalsifikasi vaskular tunika media merupakan kelainan yang sering didapatkan pada pasien dengan DM dan penyakit ginjal kronik (PGK). Kalsifikasi tunika media berhubungan secara bermakna dengan morbiditas dan mortalitas pasien dengan DM dan PGK, dimana risiko menjadi lebih tinggi pada pasien yang telah menjalani hemodialisis (HD).^{20,21}

Kalsifikasi vaskular dapat diklasifikasikan sebagai berikut²² :

1. Kalsifikasi aterosklerotik

Low density lipoprotein-oxidized (LDL-ox) mengatur mineralisasi dan diferensiasi osteogenik dari *calcifying vascular cells* (CVCs). *Foam cells* yang mengandung kolesterol akan merangsang berbagai sinyal osteogenik yang diperantarai oleh TNF- α , *colony stimulating factor-1* (CSF-1) dan *receptor activator*

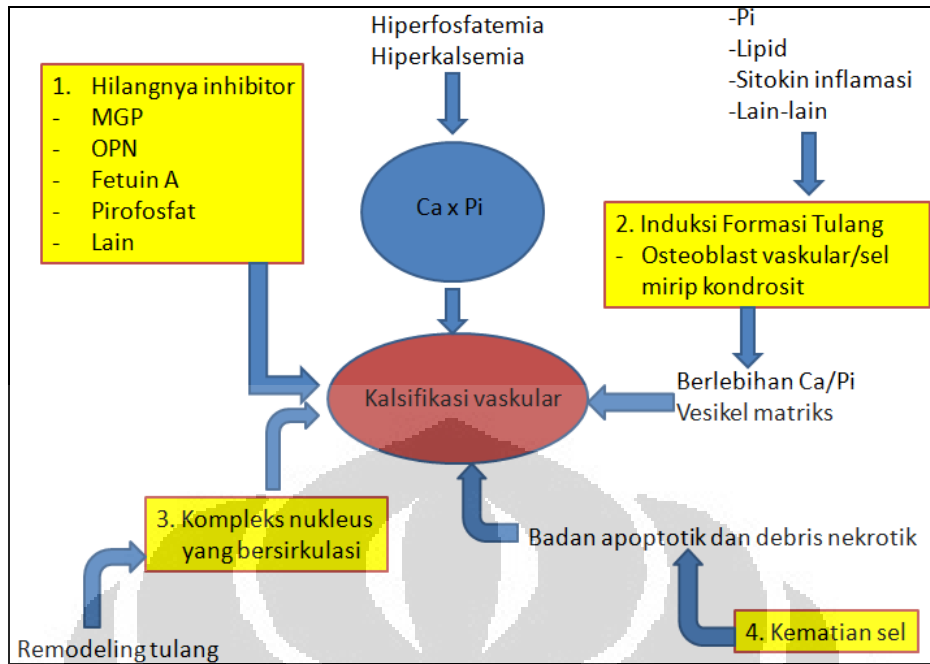
of nuclear factor kB ligand (RANKL). Sinyal tersebut akan mempengaruhi pembentukan *osteoclast-like cells* dari prekursor sel fagositik mononuklear. Debris *foam cells* yang nekrotik berperan sebagai lokus dari deposisi kalsium akan menyebabkan pembentukan kristal hidroksiapatit. Deposisi mineral amorf terlihat pada awal kalsifikasi dan pada tahap lanjut akan terbentuk jaringan mirip tulang dan kartilago.

2. Kalsifikasi arteri medial (sklerosis medial Monckeberg)

Kalsifikasi arteri medial merupakan proses osifikasi non-endokondral. Peningkatan kadar fosfat ekstraselular meningkatkan transpor fosfat yang akan meningkatkan kadar fosfat intraselular di sel otot polos vaskular/*vascular smooth muscle cell (VSMC)*. Hal ini akan mengaktifkan jalur sinyal spesifik yang akan meningkatkan ekspresi gen osteogenik (termasuk *Cbfa1* dan osteokalsin) dan merangsang protein pengikat kalsium yang akan menyebabkan kalsifikasi vaskular.

Beberapa teori mekanisme kalsifikasi vaskular, yaitu²³ :

1. Gangguan pada regulator kalsifikasi vaskular berupa hilangnya inhibitor.
2. Induksi formasi tulang.
3. Kompleks nukleasi yang bersirkulasi dari *remodeling* tulang yang aktif.
4. Kematian sel yang menyebabkan pelepasan badan apoptotik dan/atau debris nekrotik yang akan menjadi nukleus apatit pada sisi yang mengalami jejas.



Gambar 2.1 Skema Teori Mekanisme Kalsifikasi Vaskular²³

Pada kalsifikasi jaringan lunak, stimulus inflamasi kronik akan mengaktifasi respons imun sehingga terbentuk sitokin dan lipid teroksidasi yang akan mengaktifkan gen regulator osteogenik. Aterosklerosis akan mengaktifasi kaskade yang sama. Patogenesis kalsifikasi vaskular non-aterosklerotik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan faktor metabolik seperti hiperfosfatemia, produk akhir glikosilasi dan faktor metabolik lainnya.²⁴

Beberapa faktor yang telah diketahui peranannya terhadap kalsifikasi vaskular yaitu hipertensi, DM, dislipidemia, asam urat, PGK, homosistein (Hcy), inflamasi (*C-reactive protein* (CRP/hs-CRP)), stres oksidatif, radikal bebas/*reactive oxygen species* (ROS) dan OPG.⁴

Pada literatur lain dijelaskan mengenai peranan toksisitas metabolik multipel yang menyebabkan disfungsi endotel dan merupakan promotor dasar kalsifikasi vaskular, yaitu hipertensi, hiperamilin, DM, hiperhomosisteinemia, proses penuaan, defisiensi antioksidan, hiperlipidemia, *asymmetrical dimethyl arginine* (ADMA), lipotoksitas, toksisitas leptin dan hiperurisemia.²⁵ Faktor-faktor metabolik tersebut juga berperan secara sinergis pada progresivitas kalsifikasi

vaskular melalui produksi ROS yang berlebihan sehingga terjadi aterosklerosis prematur (ateroskleropati/ASO).⁴

Secara umum faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya kalsifikasi vaskular, yaitu inflamasi, faktor metabolik dan faktor genetik dimana ketiga faktor tersebut dapat saling berhubungan.²⁶

Beberapa biomarker spesifik yang dapat digunakan sebagai prediktor kalsifikasi vaskular, antara lain OPG, *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) dan *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL).¹³ Osteoprotegerin (OPG) merupakan molekul yang dihasilkan di dalam berbagai jaringan, termasuk pembuluh darah dan tulang, yang berfungsi sebagai reseptor untuk *ligand of receptor activator of NF- κ B* (RANK). Aksis OPG/RANKL/TRAIL mempunyai peranan penting pada modulasi osteogenik dari pembuluh darah pada diabetes melitus.¹⁴ Adanya peningkatan kadar OPG yang bersirkulasi menunjukkan adanya kerusakan pada dinding arteri, misalnya pada diabetes melitus dan pada penyakit lainnya dimana terdapat kalsifikasi vaskular.¹⁴ Osteoprotegerin (OPG) dapat dideteksi pada bagian sklerosis Monckeberg yang mengalami kalsifikasi dan arteri yang mengalami aterosklerosis yang ditandai dengan pembentukan plak.¹⁵ Saat ini telah dilakukan beberapa penelitian terhadap peranan OPG dalam mendeteksi terjadinya kalsifikasi vaskular. Beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG darah berhubungan secara bermakna dengan terjadinya kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis, penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa OPG berpotensi menjadi biomarker terjadinya kalsifikasi vaskular.¹⁶

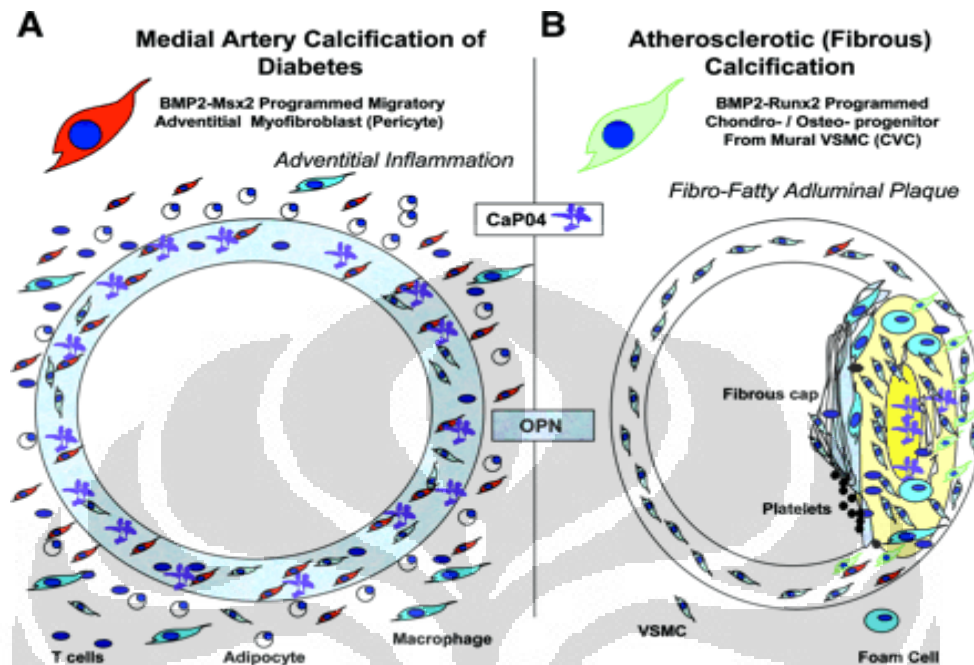
Molekul-molekul adesi intraselular atau *intracellular adhesion molecules* (ICAM) merupakan bagian dari *superfamily* immunoglobulin yang berperan pada inflamasi akut dan kronik serta respons imun. Saat terjadi stimulasi sitokin, konsentrasi molekul-molekul tersebut akan meningkat, baik pada keadaan akut maupun kronik. Molekul-molekul adesi intraselular dapat diinduksi oleh interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) serta diekspresikan oleh endotel vaskular, makrofag dan limfosit. Molekul-molekul adesi tersebut tidak berhubungan secara langsung dengan terjadinya kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2.²⁷

Beberapa penelitian menunjukkan adanya perubahan pada kadar glikosaminoglikan (GAG) tunika intima dan media dari arteri yang mengalami aterosklerosis. Namun penelitian-penelitian tersebut menunjukkan hasil yang berbeda-beda karena adanya perbedaan pada metode pemeriksaan yang digunakan. Penelitian Kaplan dan Meyer menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar GAG total aorta normal dan aorta yang mengalami aterosklerosis, tetapi terdapat perbedaan yang bermakna pada komposisi GAG pada pembuluh darah tersebut. Bila aterosklerosis bertambah berat, kadar kondroitin sulfat C dan asam hialuronat menurun, sedangkan kadar kondroitin sulfat B dan heparan sulfat meningkat. Penelitian Bertelsen dan Marcker menunjukkan adanya penurunan kadar GAG pada aorta yang mengalami aterosklerosis, sedangkan penelitian Schmidt dan Dmochowski menunjukkan adanya peningkatan kadar GAG pada arteri yang mengalami aterosklerosis. Pada penelitian mengenai hubungan antara kadar dan komposisi GAG arteri dengan beratnya aterosklerosis, penelitian Kumar dan Dalferes menunjukkan bahwa lesi *fatty streak* mengandung kadar GAG yang meningkat dan disebabkan oleh peningkatan kadar kondroitin sulfat. Pada aterosklerosis lanjut yang ditandai dengan pembentukan plak fibrosa, penelitian tersebut menunjukkan penurunan kadar GAG total dan berhubungan dengan penurunan kadar sulfat GAG.²⁸ Penelitian Komosinska dkk menunjukkan bahwa peningkatan kadar GAG serum total pada pasien-pasien DM dipengaruhi oleh kompensasi metabolik yang buruk dan adanya komplikasi vaskular²⁹, sedangkan penelitian Wasty dkk menunjukkan adanya penurunan secara bermakna pada kadar GAG total dan perubahan distribusi GAG pada plak aterosklerosis, yaitu penurunan heparan sulfat dan peningkatan dermatan sulfat.³⁰

2.3 Kalsifikasi Vaskular pada DM tipe 2

Saat awal terjadinya resistensi insulin, jauh sebelum DM terdiagnosis, proses pro-aterosklerotik vaskular atau ateroskleropati sudah mulai terjadi dan berhubungan dengan disfungsi endotel yang mengawali proses kalsifikasi vaskular.³¹ Kalsifikasi vaskular tidak selalu disertai dengan adanya aterosklerosis, namun hal ini dapat terjadi bersamaan dengan aterosklerosis. Kedua tipe kalsifikasi vaskular tersebut

mempunyai patogenesis dan morfologi yang berbeda, seperti yang terlihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Kalsifikasi Arteri Medial dan Aterosklerosis³¹

Kalsifikasi vaskular dapat terjadi di tunika intima bila aterosklerosis terjadi secara ekstensif pada vasa vasorum adventisia. Kalsifikasi arteri medial diketahui sebagai prediktor kuat terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada penderita DM tipe 2, termasuk pada penderita yang baru terdiagnosis DM.³² Pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi, kalsifikasi vaskular terjadi lebih ekstensif dan risiko terhadap kejadian kardiovaskular menjadi lebih tinggi.³³

Beberapa faktor yang berperan terhadap terjadinya kalsifikasi vaskular pada DM yaitu hiperinsulinemia, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), amilin, hiperglikemia-glukotoksisitas, dislipidemia, endoteliopati, stres oksidatif, eNOS dan eNO.³¹ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui patogenesis kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2, namun patogenesisnya sampai saat ini belum sepenuhnya diketahui dengan jelas.

Diabetes melitus akan menginduksi inflamasi adventisia, stres oksidatif, makrofag dan infiltrasi sel T, yang kemudian akan meningkatkan ekspresi *tumor*

necrosis factor- α (TNF- α), *bone morphogenic protein* (BMP) 2/4 dan osteopontin (OPN). Peningkatan ekspresi OPN di tunika media VSMC akan meningkatkan migrasi, proliferasi, penebalan medial dari miofibroblas adventisia (osteoprogenitor) dan *turnover* dari *matrix metalloproteinase* (MMP).³⁴

Aktivasi TNF- α , BMP 2/4, Msx2, dan OPN akan mengaktifkan sinyal adventisia Msx2–Wnt. Peningkatan sinyal adventitia Msx2–Wnt (peningkatan Wnt3a dan Wnt7a, penurunan Dkk1) akan meningkatkan akumulasi medial nuklear β -catenin, aktivitas alkali fosfatase (ALP) dan diferensiasi osteogenik pada dinding vaskular. Sinyal vaskular osteogenik yang menginisiasi peranan adventisia BMP 2–Msx2 akan membentuk kalsifikasi tunika media melalui vasa vasorum.³⁴

Beberapa faktor diduga berperan pada patogenesis dari kalsifikasi otot polos vaskular, yaitu gangguan metabolisme ion divalen dan berkurangnya inhibitor kalsifikasi. Gangguan hemostasis ion divalen berperan pada terjadinya kalsifikasi vaskular tunika media pada pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK), yaitu adanya peningkatan kadar kalsium dan fosfat, sedangkan pasien-pasien dengan diabetes melitus nampaknya tidak dijumpai gangguan metabolisme mineral dan tulang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kalsifikasi vaskular tunika media bukan merupakan proses pasif tetapi lebih bersifat aktif dan melibatkan perubahan molekular, fenotip dan fungsional dari sel-sel otot polos vaskular.^{20,35} Selain itu, kalsifikasi vaskular juga melibatkan diferensiasi osteogenik dan kondrogenik yang secara simultan berperan dalam mekanisme mineralisasi dan ekspresi gen seperti alkali fosfatase, Cbfa-1 dan osteopontin.¹⁴

2.4 Faktor-faktor Determinan Kalsifikasi Vaskular pada DM tipe 2

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor determinan yang berhubungan secara bermakna dengan kalsifikasi vaskular. Pada penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk, faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan progresivitas kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 adalah usia, hipertensi, kadar kolesterol LDL darah, kadar HbA1c, penggunaan statin dan kadar OPG darah.^{8,36} Pada penelitian tersebut, didapatkan bahwa kadar *C-reactive protein* (CRP/hs-CRP) dan interleukin-6 (IL-6) tidak berhubungan dengan kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2.⁸ Pada penelitian *The Cardiovascular Health Study*

yang dilakukan oleh Fried dkk didapatkan hasil bahwa faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan terjadinya penyakit kardiovaskular adalah diabetes melitus, hipertensi dan dislipidemia.⁹ Sedangkan pada *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS), faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan penebalan TIM karotis yaitu usia, hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia.^{10,11} Pada penelitian yang dilakukan oleh Avignon dkk didapatkan hasil bahwa kadar kolesterol LDL dan kadar OPG darah berhubungan secara bermakna dengan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,033$).³⁷ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Kawamori dkk didapatkan hasil bahwa merokok, lama menderita diabetes melitus, hipertensi dan umur berhubungan dengan penebalan TIM karotis.^{38,39} Pada penelitian yang dilakukan oleh Chu ZG dkk didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada luasnya kalsifikasi vaskular, jenis plak yang terjadi dan derajat stenosis antara kelompok laki-laki dan wanita yang menderita DM tipe 2.⁴⁰ Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor-faktor determinan utama yang berhubungan secara bermakna dengan kalsifikasi vaskular adalah diabetes melitus, hipertensi dan dislipidemia.

2.4.1 Lama menderita diabetes melitus (DM)

Pada diabetes melitus terjadi resistensi insulin yang berupa hiperinsulinemia, peningkatan IGF-1 dan amilin. Insulin merupakan faktor pertumbuhan dan stimulus terhadap sintesis IGF-1 hepatic yang berhubungan dengan kalsifikasi vaskular. Hormon amilin dihasilkan oleh sel beta pankreas dan kadarnya meningkat pada keadaan resistensi insulin dan awal diabetes melitus. Amilin merupakan regulator formasi tulang dan menginhibisi resorpsi tulang sehingga bersifat osteogenik.⁴¹

Hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 menyebabkan gangguan fungsi endotel melalui beberapa mekanisme, yaitu aktivasi berbagai jalur biokimia dari metabolisme glukosa (sorbitol, diasilgliserol/protein kinase C, hexosamin), peningkatan keadaan prokoagulan (peningkatan *plasminogen activator inhibitor*/PAI-1 dan pengurangan aktivitas fibrinolitik), peningkatan viskositas darah, peningkatan produksi komponen membran basal (kolagen tipe IV dan fibronectin), peningkatan proliferasi sel-sel endotel dan VSMC, peningkatan petanda inflamasi (CRP/hs-CRP) dan peningkatan ekspresi molekul adhesi. Selain itu, hiperglikemia

kronik juga menyebabkan terjadinya disfungsi endotel melalui peningkatan stress oksidatif, peningkatan pembentukan *advanced glycation end product* (AGEs), gangguan sistem renin-angiotensin, pembentukan trombosit abnormal, gangguan fungsi leukosit dan peningkatan aktivasi sitokin. Disfungsi endotel tersebut akan menyebabkan terjadinya apoptosis sel endotel dan selanjutnya akan menyebabkan kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2.⁴²

Hiperglikemia dan glukotoksisitas juga diketahui berperan pada osteogenesis. Penelitian in-vitro mengenai pengaruh hiperglikemia dan glukotoksisitas terhadap sel otot polos vaskular menunjukkan adanya induksi proliferasi sel dan ekspresi osteopontin, serta pada keadaan hipoksia akan terjadi efek adiktif.⁴³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Agarwal dkk terhadap 111 pasien DM tipe 2 didapatkan hasil bahwa lama menderita DM merupakan faktor prediktor terhadap penebalan TIM karotis.⁴⁴ Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk, yaitu lama menderita DM merupakan faktor determinan penebalan TIM karotis.⁴⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Lonn dkk mendapatkan hasil bahwa terdapat progresivitas linear penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2, yaitu sebesar 0,02 mm/tahun sehingga dalam 5 tahun akan terdapat peningkatan ketebalan TIM karotis sekitar 0,1 mm yang akan meningkatkan risiko komplikasi serebro-kardiovaskular dan meningkatkan mortalitas.⁴⁶

2.4.2 Kadar HbA1c

Kadar HbA1c menunjukkan kendali glukosa darah dalam jangka waktu 3 bulan terakhir. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar HbA1c dengan kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2. Penelitian Anand dkk terhadap 510 subjek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi menunjukkan hasil bahwa peningkatan kadar HbA1c ($HbA1C > 7$) merupakan faktor prediktor independen terhadap kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2.³⁵ Penelitian Ishimura dkk menunjukkan bahwa setiap peningkatan kadar HbA1c sebesar 1 % maka terdapat peningkatan risiko kalsifikasi vaskular sebesar 2,1 kali.³ Namun hasil penelitian tersebut berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk

terhadap 273 pasien DM tipe 2 dengan hasil penelitian bahwa HbA1c tidak mempunyai hubungan yang bermakna terhadap penebalan TIM karotis.⁴⁷

2.4.3 Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor determinan utama terjadinya kalsifikasi vaskular. Hipertensi menyebabkan aktivasi endotel vaskular yang ditandai dengan peningkatan kadar molekul-molekul adesi dan gangguan availabilitas *nitric oxide* (NO) sehingga menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan akan menyebabkan terjadinya kalsifikasi vaskular.⁴⁸

Berbagai penelitian menunjukkan hubungan yang bermakna antara hipertensi dengan kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2. Penelitian *The Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) dan penelitian Rotterdam menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor determinan penebalan TIM karotis.⁴⁹ Sedangkan penelitian *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS) menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan peningkatan progresivitas penebalan TIM karotis.⁵⁰ Hasil penelitian tersebut juga sesuai dengan hasil penelitian Anand dkk terhadap 510 subjek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa hipertensi merupakan faktor prediktor independen terhadap kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2.³⁵

2.4.4 Dislipidemia

Diabetes melitus (DM) tipe 2 ditandai dengan peningkatan lipoprotein yang banyak mengandung triasilgliserol (kilomikron dan partikel-partikel LDL) yang dapat meningkatkan stress oksidatif dan mengganggu fungsi endotel secara langsung dan tidak langsung dengan meningkatkan produksi partikel-partikel *small-dense* LDL dan mengurangi HDL.⁴⁸ Selain itu, lipid inflamasi seperti LDL teroksidasi (LDL-ox) dan isoprostaglandin E2 akan meningkatkan ekspresi marka osteoblastik, alkali fosfatase dan mineralisasi.⁵¹ Perubahan-perubahan tersebut berperan terhadap terjadinya kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2 yang ditandai dengan penebalan TIM karotis.

Trias lipid dislipidemia pada DM tipe 2 meliputi peningkatan kolesterol total, *small dense atherogenic* LDL dan penurunan HDL. Pada saat lipid tersebut

mengalami oksidasi dan perubahan densitas maka lipid tersebut akan menyebabkan terjadinya kalsifikasi pada tunika intima dan tunika media dinding vaskular. Hal tersebut berhubungan dengan lipotoksitas dan peranan dari makrofag, ROS dan inflamasi endotel.⁵²

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan kalsifikasi vaskular. Pada penelitian Yamasaki dkk terhadap 287 subyek dengan DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular didapatkan hasil bahwa kolesterol LDL merupakan faktor prediktor independen terhadap penebalan TIM karotis.⁵³ Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk dan Schurgin dkk juga mendapatkan hasil bahwa dislipidemia merupakan faktor determinan yang bermakna terhadap penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.^{47,54}

2.4.5 Penyakit ginjal kronik (PGK)

Kalsifikasi vaskular sering terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, Pasien PGK berisiko untuk mengalami kalsifikasi vaskular karena faktor risiko multipel yang menginduksi sel-sel otot polos pembuluh darah berubah menjadi kondrosit atau *osteoblast-like cell*, peningkatan kalsium dan fosfor total dalam tubuh karena metabolisme tulang yang abnormal, kadar inhibitor dalam sirkulasi atau yang diproduksi lokal rendah dan gangguan ekskresi ginjal.⁵⁵

Penurunan fungsi ginjal mengakibatkan perubahan koagulasi, fibrinolisis, lipid, disfungsi endotel, homosistein, anemia dan keseimbangan kalsium fosfor yang berhubungan dengan terjadinya kalsifikasi vaskular.⁵⁶

Pasien dengan PGK stadium IV dan V dengan kalsifikasi vaskular setelah diikuti selama 2 tahun menunjukkan progresivitas cepat kalsifikasi vaskular yang signifikan dan berhubungan dengan kekakuan arteri dan peningkatan mortalitas.⁵⁷

2.4.6 Merokok

Merokok menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, yaitu gangguan vasodilatasi endotel perifer dan koroner. Penelitian menunjukkan bahwa nikotin dalam rokok akan menurunkan availabilitas *nitric oxide* (NO) sehingga

menyebabkan gangguan vasodilatasi. Rokok juga dapat menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, terutama IL-6 dan TNF- α , sehingga menyebabkan peningkatan molekul adesi dan proliferasi sel otot polos vaskular yang menyebabkan terjadinya kalsifikasi vaskular.⁵⁸

2.4.7 Inflamasi

Inflamasi berhubungan dengan terjadinya kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2. Berbagai mediator inflamasi, seperti *C-reactive protein/high sensitivity C-reactive protein* (CRP/hs-CRP) dan sitokin-sitokin inflamasi dapat secara langsung menstimulasi terjadinya kalsifikasi vaskular. Pada kondisi inflamasi akan terjadi penurunan fetuin-A yang merupakan inhibitor alami kalsifikasi vaskular.⁵⁹

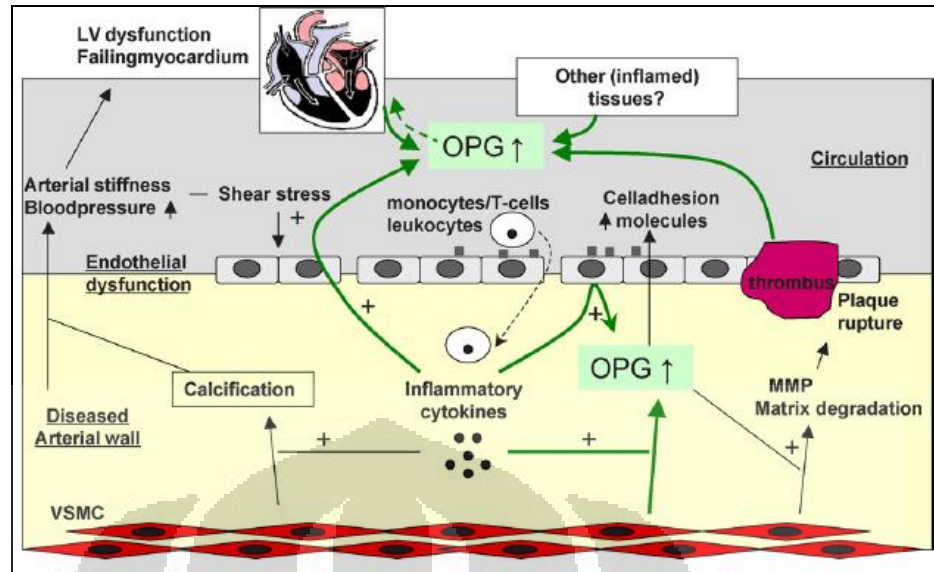
2.4.8 Hiperhomosistein

Hiperhomosistein mempunyai peranan yang penting dalam patogenesis kalsifikasi vaskular melalui toksisitas metabolik multipel, produksi ROS dan inflamasi kronik. Hiperhomosistein menyebabkan disfungsi endotel melalui perubahan *remodeling* fibrotik vaskular akibat dari autooksidasi radikal bebas, aktivasi sel otot polos vaskular dan proliferasi sel.⁶⁰

2.4.9 Osteoprotegerin (OPG)

Osteoprotegerin (OPG) merupakan suatu glikoprotein yang pertama kali dideskripsikan oleh Simonet et al. pada tahun 1997 dan dinamakan demikian karena kemampuannya untuk memberi perlindungan pada tulang. Osteoprotegerin (OPG) dihasilkan di dalam berbagai jaringan, termasuk tulang (osteoblas), pembuluh darah (sel-sel endotel dan otot polos pembuluh darah), jantung, paru-paru, ginjal, plasenta dan juga bersirkulasi di dalam plasma, meskipun konsentrasi OPG yang bersirkulasi lebih rendah daripada dalam tulang dan jaringan arteri. Penelitian menunjukkan bahwa sel-sel otot polos vaskular merupakan sumber utama dari OPG pada jaringan arteri.⁶¹ Tempat eliminasi untuk molekul tersebut belum diketahui, tetapi fungsi ginjal yang menurun telah diketahui berhubungan dengan peningkatan kadar OPG.^{61,62}

Osteoprotegerin (OPG) merupakan molekul yang disekresikan dari osteoblas yang berfungsi sebagai reseptor untuk *ligand of receptor activator of NF- κ B* (RANK), RANK-L. Osteoprotegerin (OPG) dan RANKL merupakan regulator penting pada metabolisme pembuluh darah dan tulang. Aksis OPG/RANKL/TRAIL mempunyai peranan penting pada modulasi osteogenik dari pembuluh darah pada diabetes melitus.⁴¹ *Receptor activator of NF- κ B* (RANK) diekspresikan pada monosit dan makrofag serta sel-sel dendritik dan osteoklas. Pengikatan RANK-L pada RANK menstimulasi kaskade signalisasi intraselular yang mengakibatkan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Jalur ini merupakan regulator utama dari diferensiasi dan aktivasi osteoklas serta menyebabkan peningkatan aktivitas resorpsi tulang osteoklas. Fungsi OPG sebagai inhibitor intrinsik jalur ini melalui inaktivasi RANK-L. Keseimbangan antara RANK-L dan OPG mengontrol resorpsi dan formasi tulang. Peranan molekul-molekul tersebut pada metabolisme tulang telah banyak dipelajari, namun hanya sedikit yang diketahui mengenai peranannya dalam kalsifikasi vaskular. *Targeted gene deletion* dari OPG mengakibatkan peningkatan aktivitas osteoklas dengan akibat kehilangan massa tulang, hiperkalsemia dan kalsifikasi vaskular. Sebaliknya, delesi RANK-L mengakibatkan osteopetrosis yang juga terlihat pada suplementasi OPG. Temuan ini mengindikasikan adanya keseimbangan antara kehilangan massa tulang dan kalsifikasi vaskular yang diatur oleh faktor sistemik dan lokal yang melibatkan sistem RANK/RANK-L/OPG. Hal ini dapat terkait dengan peningkatan kadar kalsium dan fosfat serum yang mengakibatkan deposisi mineral sekunder. Ekspresi dari RANK dan RANK-L telah diperlihatkan pada plak aterosklerotik yang mengalami kalsifikasi dan menunjukkan peran parakrin lokal sistem ini pada pembuluh darah.^{14,63}



Gambar 2.3 Alur Peningkatan OPG. Produksi OPG pada sel-sel otot polos vaskular dan sel-sel endotel diperkuat oleh sitokin-sitokin inflamasi dan menyebabkan disfungsi endotel. Adanya kerusakan miokard, ruptur plak dan inflamasi jaringan lainnya dapat berperan terhadap peningkatan konsentrasi OPG dalam sirkulasi.¹⁶

Keterangan : LV, left ventricular; MMP, matrix metalloproteinases; OPG, osteoprotegerin; VSMC, vascular smooth muscle cells

Peran vaskular OPG tergantung pada interaksi dengan ligannya, RANKL dan *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) serta modulasi dua arah yang melibatkan osteogenik, inflamasi dan respons apoptosis. Osteoprotegerin (OPG) berhubungan dengan aktivitas osteoklastik sumsum tulang untuk mobilisasi kalsium sehingga menyebabkan terjadinya kalsifikasi vaskular. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG berhubungan dengan progresivitas kalsifikasi vaskular.^{16,64}

Adanya peningkatan kadar OPG yang bersirkulasi menunjukkan adanya kerusakan pada dinding arteri, misalnya pada diabetes melitus dan pada penyakit lainnya dimana terdapat kalsifikasi vaskular.^{61,65} Osteoprotegerin (OPG) dapat dideteksi pada bagian sklerosis Monckeberg yang mengalami kalsifikasi dan arteri yang mengalami aterosklerosis.¹⁵ Saat ini telah dilakukan beberapa penelitian terhadap peranan OPG untuk mendeteksi terjadinya kalsifikasi vaskular. Berbagai penelitian klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG darah berhubungan secara bermakna dengan terjadinya kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan

penebalan TIM karotis, penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa OPG berpotensi menjadi biomarker terjadinya kalsifikasi vaskular.¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Nitta dkk didapatkan bahwa kadar OPG serum berhubungan dengan derajat dan progresivitas kalsifikasi vaskular.⁶⁶ Saat ini penelitian mengenai hubungan OPG dengan kalsifikasi vaskular masih banyak yang sedang berlangsung.



Tabel 2.2 Penelitian Faktor Determinan Kalsifikasi Vaskular

No	Peneliti, tahun	Desain penelitian	Jumlah sampel	Penebalan TIM karotis (%)	Faktor Determinan											
					Usia	Jenis kelamin	DM	Hipertensi	Dislipidemia	HbA1c	GDS	OPG	PGK	Merokok	IMT	Waist-hip ratio
1	Kopp dkk, 1991 ⁶⁷	<i>Cross-sectional</i>	517	30,4	+			+	+		-			+	-	
2	Kawamori dkk, 1992 ³⁸	<i>Cross-sectional</i>	275		+	-	+	+	+		-			+		
3	Folsom dkk, 1994 ⁶⁸	<i>Cross-sectional</i>	14.430					+								
4	Kuller dkk, 1994 ⁶⁹	<i>Cross-sectional</i>	5.201					+	+		+			+		
5	Mannami dkk, 1997 ⁷⁰	<i>Cross-sectional</i>	1.694	4,4	+			+	+					+		
6	Ferrieres dkk, 1999 ⁷¹	<i>Cross-sectional</i>	1.013		+			+						+	-	-
7	Kurktschiev dkk, 1999 ³⁹	<i>Case-control</i>	142		+		+	+	+							+
8	Davis dkk, 2001 ⁷²	Kohort retrospektif	725		+			+	+						+	
9	Chambless dkk, 2002 ⁴⁹	Kohort prospektif	15.792				+	+	+					+		
10	Van der Meer dkk, 2003 ⁷³	Kohort prospektif	7.983		+			+	+					+		
11	Mackinnon dkk, 2004 ⁵⁰	Kohort prospektif	3.383		+	+	+	+	-					+	-	
12	Anand dkk, 2007 ³⁶	Kohort prospektif	398	29,6	+	+	+	+	+	+		+				+
13	Ishizaka dkk, 2007 ⁷⁴	<i>Cross-sectional</i>	1.351										+			
14	Agarwal dkk, 2008 ⁴⁴	<i>Cross-sectional</i>	111	54				+	+							

2.5 Hubungan OPG dengan Kalsifikasi Vaskular

Osteoprotegerin (OPG) dihasilkan di dalam berbagai jaringan, termasuk tulang (osteoblas), pembuluh darah (sel-sel endotel dan otot polos pembuluh darah), jantung, paru-paru, ginjal, plasenta dan juga bersirkulasi di dalam plasma, meskipun konsentrasi OPG yang bersirkulasi lebih rendah daripada dalam tulang dan jaringan arteri. Penelitian menunjukkan bahwa sel-sel otot polos vaskular merupakan sumber utama dari OPG pada jaringan arteri.⁶¹ Saat ini telah dilakukan beberapa penelitian terhadap peranan OPG untuk mendeteksi terjadinya kalsifikasi vaskular. Penelitian-penelitian klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG serum berhubungan dengan kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis, penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa OPG berpotensi menjadi biomarker terjadinya kalsifikasi vaskular.¹⁶ Pada literatur lain dikatakan bahwa OPG dapat berperan pada ketidakseimbangan kalsifikasi vaskular serta dapat menjadi suatu biomarker dari luasnya dan progresivitas kalsifikasi vaskular.⁷⁵

2.5.1 Hubungan OPG dengan kalsifikasi vaskular pada populasi umum

Peningkatan kadar OPG serum berhubungan dengan beratnya aterosklerosis koroner pada 3 penelitian potong lintang terhadap pasien-pasien dengan *coronary artery disease* (CAD) yang menjalani angiografi koroner. Peningkatan kadar OPG serum juga berhubungan dengan beratnya penyakit arteri perifer dan gagal jantung. Kadar OPG yang bersirkulasi terlihat lebih tinggi pada pasien-pasien dengan stenosis karotis simtomatis, *unstable angina*, plak karotis yang rentan dan infark miokard akut dibandingkan dengan kontrol yang menderita aterosklerosis yang stabil. Pada pasien-pasien yang menderita artritis rematoid, suatu penyakit inflamasi yang ditandai dengan adanya aterosklerosis, peningkatan kadar OPG serum berhubungan secara independen dengan beratnya kalsifikasi arteri koroner.¹⁶

Pada literatur lain dikatakan bahwa peranan dari OPG yang bersifat protektif pada hewan coba dalam menghambat kalsifikasi vaskular tidak didapatkan pada penelitian yang dilakukan pada manusia. Penelitian yang dilakukan pada manusia menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG berhubungan dengan peningkatan prevalensi penyakit arteri koroner. Selain itu, terdapat hubungan yang bermakna antara kadar OPG serum dan

beratnya aterosklerosis pada penelitian yang dilakukan pada manusia. Kadar OPG plasma didapatkan lebih tinggi pada pasien-pasien dengan sindrom koroner akut dibandingkan dengan pasien-pasien dengan angina pektoris stabil atau arteri koroner normal ($p = 0,032$). Kadar OPG serum juga berhubungan dengan dengan beratnya stenosis koroner.⁹

Clancy dkk melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar OPG serum dengan kalsifikasi aorta abdominal yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya aneurisma aorta abdominal.⁷⁶ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Moran dkk didapatkan adanya hubungan yang lemah antara kadar OPG serum dengan progresivitas dari aneurisma aorta abdominal ($p = 0,04$) setelah diikuti selama 3 tahun dengan pemeriksaan USG serial. Hubungan tersebut tetap didapatkan setelah dilakukan analisis multivariat yang disesuaikan dengan faktor-faktor risiko, yaitu umur, status diabetes melitus, merokok dan profil lipid.⁷⁷

2.5.2 Hubungan OPG dengan kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar OPG serum dengan kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2. Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Anand dkk menunjukkan adanya hubungan antara kadar OPG serum dan kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2. Pada penelitian tersebut, sebanyak 510 pasien DM tanpa komplikasi dilakukan *coronary arteri calcium* (CAC) scan dan diikuti selama 18 ± 5 bulan, lalu dilakukan pemeriksaan CAC scan ulang. Peningkatan skor CAC berhubungan secara bermakna dengan kadar OPG plasma yang tinggi pada analisis multivariat yang disesuaikan dengan faktor risiko usia, jenis kelamin dan faktor-faktor risiko lainnya (*adjusted odds ratio* : 2,84; IK 95 % 2,2 – 3,67; $p < 0,01$).⁸

Hasil penelitian Anand dkk mempunyai hasil yang serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Avingnon dkk yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar OPG dengan terjadinya CAD asimtomatik pada pasien-pasien dengan DM tipe 2. Pada analisis regresi logistik didapatkan hasil peningkatan kadar OPG merupakan prediktor independen yang bermakna untuk terjadinya CAD asimtomatik pada pasien DM tipe 2 (OR 8,31; IK 95 % 1,18 – 58,68; $p = 0,034$). Pada analisis multivariat, kadar OPG > 8 pmol/L berhubungan secara independen dengan pencitraan perfusi miokard abnormal ($p < 0,01$).³⁷

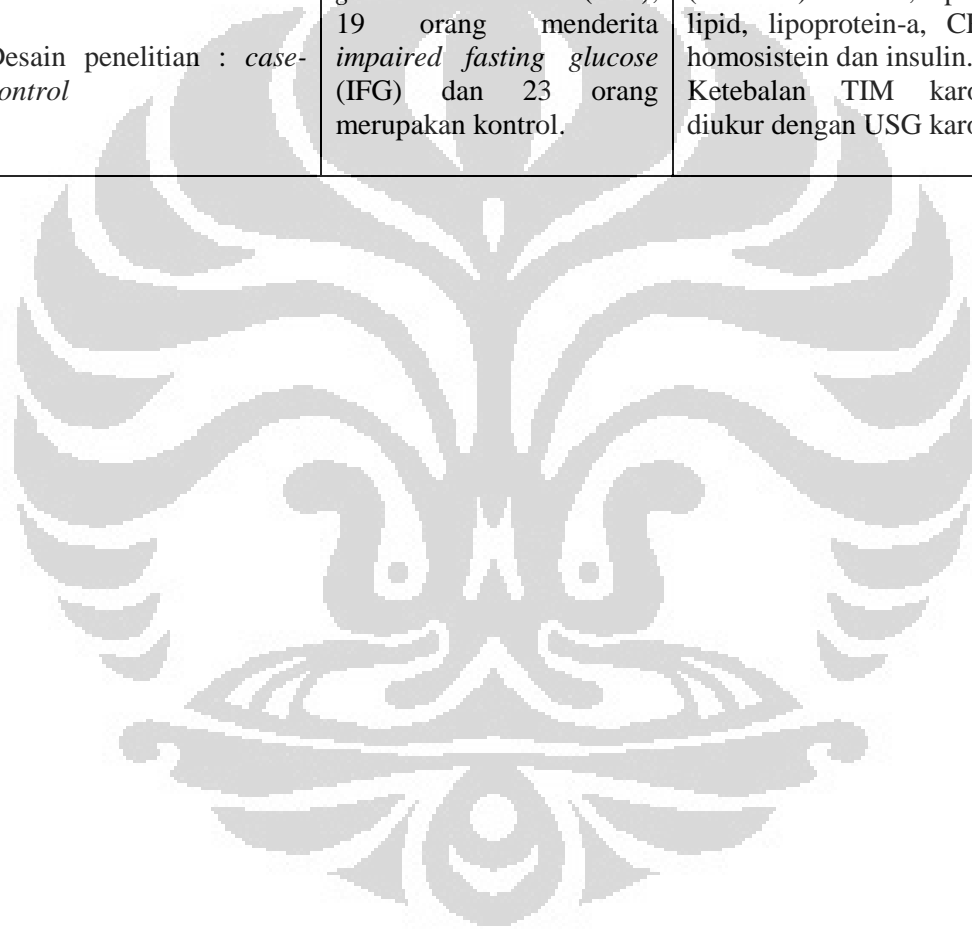
Tabel 2.3 Penelitian Osteoprotegerin (OPG)

Penulis	Judul Penelitian	Subyek Penelitian	Pemeriksaan	Hasil Penelitian
Morena M, Dupuy AM, Jaussent I, Vernhet H, Gahide G, Klouche K, et al	Nilai <i>cut-off</i> dari kadar osteoprotegerin (OPG) plasma dapat memperkirakan adanya kalsifikasi arteri koroner pada pasien penyakit ginjal kronik ⁷⁵ Desain penelitian : <i>cross-sectional</i>	Pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronik dengan berbagai stadium yang belum menjalani hemodialisis. Tempat : Rumah Sakit Montpellier Lapeyronie, Perancis Jumlah subyek : 133 orang	Kadar kreatinin, kalsium, fosfat, alkali fosfatase, vitamin D, PTH, kolesterol total, kolesterol LDL dan HDL, albumin, transtiretin, hs-CRP, fibrinogen, insulin, glukosa dan OPG. <i>Multidetector Computed tomography</i> thoraks untuk menilai kalsifikasi arteri koroner.	Peningkatan kalsifikasi arteri koroner berhubungan secara bermakna dengan peningkatan kadar OPG plasma. Nilai OPG > 757,7 pg/ml dapat memperkirakan adanya kalsifikasi arteri koroner
Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC	Peningkatan kadar OPG serum pada laki-laki dengan <i>Coronary Artery Disease</i> (CAD) ⁷⁸ Desain penelitian : <i>cross-sectional</i>	Laki-laki dari ras Kaukasian yang menjalani angiografi koroner diagnostik untuk kecurigaan adanya CAD. Jumlah subyek : 522 orang	Kadar OPG serum, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida	Kadar OPG serum berhubungan dengan beratnya CAD dan meningkat pada pria usia tua dan pasien-pasien dengan diabetes melitus. Kesimpulan : kadar OPG serum berhubungan dengan penyakit kardiovaskular tahap lanjut dari pasien laki-laki
Abedin M, Omland T, Uelan T, Khera A, Aukrust P, Murphy SA, et al	Hubungan antara Osteoprotegerin dengan kalsium arteri koroner dan plak aorta ⁷⁹ Desain penelitian : <i>cross-sectional</i>	3.386 subyek yang merupakan populasi pada wilayah Dallas, multietnik.	Kadar OPG serum, <i>Electron beam computed tomography</i> (EBCT) scans, <i>Magnetic resonance imaging</i> (MRI) scans	OPG plasma berhubungan secara independen dengan kalsium arteri koroner dan plak aorta dan dapat menjadi biomarker baru untuk aterosklerosis

Speer G, Fekete BC, Othmane THE, Szabo T, Egresits J, Fodor E, et al	Kadar OPG serum, <i>carotid-femoral pulse wave velocity</i> dan ketahanan hidup kardiovaskular pada pasien-pasien yang menjalani hemodialisis ⁸⁰ Desain penelitian : kohort	Pasien-pasien yang menjalani hemodialisis kronik (lebih dari 3 bulan). Jumlah subyek : 98 orang	Kadar OPG serum, pengukuran kekakuan arteri dengan <i>carotid-femoral pulse wave velocity</i> (PWV) dan <i>carotid augmentation index</i> (AI) dengan menggunakan <i>PulsePen tonometer</i>	Pada pasien-pasien yang menjalani hemodialisis kronik, OPG berhubungan secara bermakna dengan PWV dan mortalitas kardiovaskular
Nybo M, Rasmussen LM	Osteoprotegerin plasma sebagai prediktor penyakit kardiovaskular : <i>systematic review</i> ⁶¹	Penelitian-penelitian yang menilai OPG sebagai prediktor penyakit kardiovaskular dan atau mortalitas yang diambil dari <i>Medline and Cochrane library</i> .	Kadar OPG plasma	OPG plasma merupakan prediktor independen dari penyakit kardiovaskular dan mortalitas pada populasi risiko tinggi
Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R	Hubungan antara kadar OPG plasma dan kalsifikasi arteri koroner pada subyek dengan diabetes melitus tipe 2 Tanpa Komplikasi ⁸ Desain penelitian : <i>cross-sectional</i>	Pasien-pasien dengan DM tipe 2 yang tidak mempunyai gejala-gejala penyakit kardiovaskular. Jumlah subyek : 147 orang	Kadar hs-CRP, IL-6, kadar OPG, HbA1C, ureum, kreatinin, profil lipid. <i>Electron beam computed tomography (EBCT) scanner</i>	Proporsi tinggi dari pasien-pasien DM asimtomatik mempunyai aterosklerosis subklinis yang bermakna. Pada penelitian biomarker, OPG dapat memperkirakan penyakit kardiovaskular

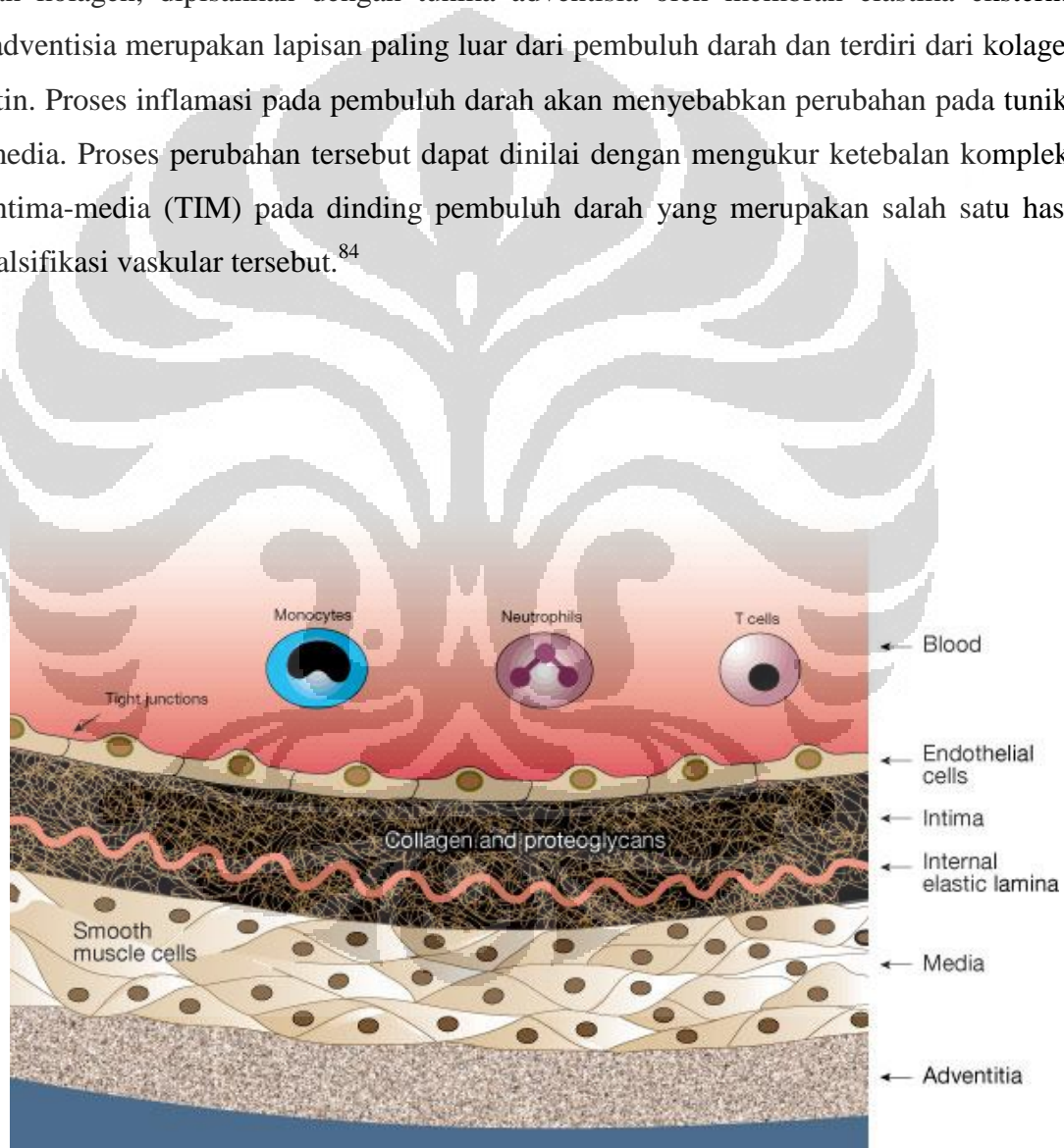
<p>Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM</p>	<p>OPG berhubungan dengan CAD pada pasien-pasien DM tipe 2 yang berisiko tinggi dan asimtomatik³⁷</p> <p>Desain penelitian : <i>nested case-control study</i></p>	<p>Pasien-pasien dengan DM tipe 2 yang tidak mempunyai gejala (asimtomatik) dan mempunyai risiko tinggi : usia ≥ 60 tahun, perokok aktif, albuminuria, hipertensi, dislipidemia, riwayat CAD dini pada keluarga dan penyakit arteri perifer.</p> <p>Jumlah subyek : 162 orang</p>	<p>Kadar OPG, CRP, adiponektin, lipoprotein a, albuminuria. Angiografi koroner</p>	<p>OPG berhubungan secara independen dengan penyakit arteri koroner asimtomatik pada pasien-pasien dengan DM tipe 2</p>
<p>Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, Jorgensen L</p>	<p>Hubungan antara OPG serum dan ketebalan TIM karotis pada populasi umum-Penelitian Tromso⁸¹</p> <p>Desain penelitian : <i>cross-sectional</i></p>	<p>6516 subyek yang berusia 25-85 tahun yang ikut serta dalam survei kesehatan berdasarkan populasi.</p>	<p>Kadar OPG serum, kolesterol total, kolesterol HDL, CRP. Ketebalan intima media arteri karotis dengan ultrasonografi (USG)</p>	<p>Usia mempunyai pengaruh yang kuat pada hubungan antara OPG dan ketebalan TIM karotis pada populasi umum</p>
<p>Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A</p>	<p>OPG merupakan faktor risiko untuk aterosklerosis progresif dan penyakit kardiovaskular⁸²</p> <p>Desain penelitian : kohort prospektif</p>	<p>Subyek yang mengalami penyakit kardiovaskular dan mortalitas vaskular yang merupakan bagian dari penelitian prospektif Bruneck berdasarkan populasi (tahun 1990-2000).</p> <p>Jumlah subjek : 125 orang wanita dan 125 orang pria</p>	<p>Kadar OPG serum. Ketebalan intima media arteri karotis dengan USG</p>	<p>OPG merupakan faktor risiko independen untuk progresi aterosklerosis dan terjadinya penyakit kardiovaskular</p>

<p>Isildak SM, Barak A, Yesilkaya Y, Akata D, Gurlek OA</p>	<p>Ketebalan TIM karotis, kadar OPG dan RANKL serum pada pasien diabetes dan nondiabetes⁸³</p> <p>Desain penelitian : <i>case-control</i></p>	<p>78 subyek : 20 orang menderita DM tipe 2, 16 orang menderita <i>impaired glucose tolerance</i> (IGT), 19 orang menderita <i>impaired fasting glucose</i> (IFG) dan 23 orang merupakan kontrol.</p>	<p>Kadar OPG dan <i>ligand of receptor activator of nuclear factor kappa B</i> (RANKL) serum, profil lipid, lipoprotein-a, CRP, homosistein dan insulin. Ketebalan TIM karotis diukur dengan USG karotis</p>	<p>OPG berhubungan dengan ketebalan rata-rata TIM karotis pada subjek dengan IFG</p>
---	--	---	--	--



2.6 Pemeriksaan Ultrasonografi (USG) Karotis untuk Menilai Kalsifikasi Vaskular

Dinding pembuluh darah terdiri dari 3 lapisan, yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventisia. Tunika intima merupakan lapisan terdalam pembuluh darah yang terdiri dari endotel, epitel gepeng dan dipisahkan dari membran elastika interna oleh jaringan ikat longgar dengan sedikit fibroblas, sel otot polos dan serta kolagen halus. Tunika media merupakan lapisan tengah dan merupakan lapisan paling tebal dinding pembuluh darah, mengandung otot polos dan kolagen, dipisahkan dengan tunika adventisia oleh membran elastika eksterna. Tunika adventisia merupakan lapisan paling luar dari pembuluh darah dan terdiri dari kolagen dan elastin. Proses inflamasi pada pembuluh darah akan menyebabkan perubahan pada tunika intima-media. Proses perubahan tersebut dapat dinilai dengan mengukur ketebalan kompleks tunika intima-media (TIM) pada dinding pembuluh darah yang merupakan salah satu hasil proses kalsifikasi vaskular tersebut.⁸⁴



Gambar 2.4 Struktur Pembuluh Darah Normal⁸⁴

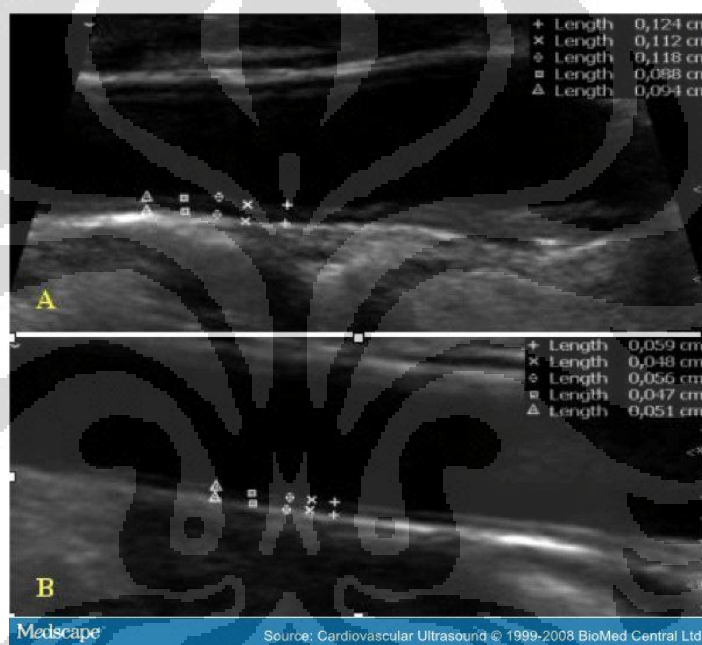
Ultrasonografi (USG) telah lama digunakan sebagai metode deteksi untuk menilai perubahan struktural pada dinding vaskular, termasuk kalsifikasi vaskular. Metode ini bersifat universal, tidak invasif, tidak menggunakan sinar radiasi, tidak memberikan efek samping, relatif murah dan mudah dilakukan untuk mendeteksi vaskular superfisial seperti arteri karotis dan femoral, yaitu dengan mengukur *intima-media thickness* (IMT) atau ketebalan tunika intima-media (TIM) karotis.⁸⁵ Pemeriksaan USG karotis mempunyai sensitivitas 93,4 % dan spesifisitas 94 % untuk menilai proses kalsifikasi vaskular. Pada pemeriksaan USG dapat terlihat dinding arteri pada tiap tahapan kalsifikasi vaskular dari normal sampai terjadinya oklusi arteri total. Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa gambaran pada dinding arteri karotis mencerminkan keadaan pada dinding pembuluh darah koroner. Adanya penebalan TIM arteri karotis atau terdapatnya plak aterosklerosis pada arteri karotis dapat digunakan untuk menilai adanya kalsifikasi vaskular pada pembuluh darah koroner.⁸⁶

Proses aterosklerosis ditandai dengan adanya peningkatan ketebalan TIM karotis dan/atau ditemukannya plak aterosklerosis pada arteri karotis yang dapat dilihat dan dinilai dengan menggunakan modalitas USG B-mode. Ukuran ketebalan TIM karotis tersebut juga dapat digunakan untuk menilai progresivitas proses kalsifikasi vaskular.⁸⁶

Ultrasonografi (USG) karotis digunakan untuk menilai diameter pembuluh darah, ketebalan tunika intima-media (TIM), menilai adanya plak dan perluasannya.⁸⁶ Adanya peningkatan ketebalan TIM karotis yang dinilai dengan pemeriksaan USG telah disetujui oleh *American Heart Association* sebagai sarana diagnostik kalsifikasi vaskular yang berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Nilai TIM didapatkan meningkat pada penderita DM dibandingkan dengan kontrol.⁸⁷

Pemeriksaan USG karotis dilakukan pada posisi *supine*, leher sedikit ekstensi dan kepala diputar menjauhi sisi pembuluh darah yang diperiksa. Pemeriksa dapat mengevaluasi pasien dengan duduk pada sisi kanan setinggi bahu pasien dan berhadapan atau di sisi bagian atas kepala pasien. Transduser yang digunakan biasanya mempunyai frekuensi 5-10 MHZ. Pemeriksaan diawali dengan proyeksi transversal dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan sepanjang alur arteri karotis servikal, mulai dari daerah supraklavikular ke arah kranial sampai dengan angulus mandibula. Transduser diletakkan dengan tekanan sangat ringan di atas kulit untuk menyesuaikan sensitivitas jaringan lunak servikal dan area laring karena tekanan transduser yang kuat pada bifurkasio karotis dapat mencetuskan respons vagal

akibat rangsangan reseptor sinus karotis. Lapisan dinding karotis diperlihatkan pada proyeksi longitudinal arteri sebagai dua buah garis ekogenik yang sejajar dan dipisahkan oleh daerah hipoekoik atau anekoik. Tunika intima-media (TIM) merupakan jarak antara 2 garis ekogenik yang dipisahkan oleh area hipoekoik. Pengukuran ketebalan TIM karotis dapat dilakukan pada ukuran *near wall* dan *far wall*, tetapi pengukuran *near wall* lebih sulit karena struktur ekogenik dari tunika adventisia. Pemeriksaan yang dilakukan mencakup 3 tempat yaitu arteri karotis komunis, arteri karotis interna dan bifurkasio atau area 1 cm distal arteri karotis komunis.⁸⁶



Gambar 2.5 Ketebalan Tunika Intima-Media (TIM) Karotis pada Ultrasonografi (A : Ketebalan TIM meningkat dan B : Ketebalan TIM normal)⁸⁸

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari nilai ketebalan TIM normal sebagai rujukan namun didapatkan hasil yang bervariasi. Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan dari kriteria subjek yang diteliti, kelompok umur dan faktor risiko yang ada.

Penelitian berbasis populasi yang dilakukan oleh Lim dan Kooner pada tahun 2007 bertujuan mencari nilai normal ketebalan TIM karotis menggunakan USG B-mode (HP Sonos 7500-Philips Medical System). Penelitian tersebut melibatkan 24.000 orang subyek penelitian yang dilakukan proses randomisasi untuk menentukan responden yang akan dilakukan

pemeriksaan USG karotis. Dari proses randomisasi didapatkan 453 responden yang berusia 35-75 tahun, kemudian dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk mencari responden yang sehat. Selanjutnya didapatkan 137 responden sehat dengan kriteria tidak menderita hipertensi, diabetes melitus, tidak terdapat hiperkolesterolemia, indeks massa tubuh $< 30 \text{ kg/m}^2$, tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya atau tidak terdapat plak aterosklerosis pada pemeriksaan USG karotis. Sebanyak 137 responden sehat tersebut dilakukan pemeriksaan USG arteri karotis untuk menilai ketebalan TIM normal di arteri karotis komunis dan bifurkasio. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa ketebalan TIM di daerah bifurkasio arteri karotis lebih tinggi dibandingkan dengan ketebalan TIM di daerah arteri karotis komunis. Hasil penelitian adalah sebagai berikut⁸⁹ :

Tabel 2.4 Ketebalan TIM Karotis berdasarkan Usia⁸⁹

No	Kelompok usia (tahun)	Ketebalan TIM karotis tertinggi (mm)	
		Arteri karotis komunis	Bifurkasio
1	35-39	0,60	0,83
2	40-49	0,64	0,77
3	50-59	0,71	0,85
4	≥ 60	0,81	1,05

Howard (tahun 1993) melakukan penelitian ketebalan TIM karotis pada populasi normal dengan menggunakan USG B-mode (penelitian *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC)). Penelitian tersebut merupakan penelitian potong lintang berbasis populasi yang dilakukan di Amerika Serikat. Pada penelitian tersebut, didapatkan bahwa nilai median ketebalan TIM karotis untuk semua usia adalah 0,5 - 1 mm. Pada penelitian tersebut juga dilaporkan kecepatan pertumbuhan normal TIM karotis. Pada wanita, pertumbuhan TIM karotis adalah 0,015 mm/tahun untuk bifurkasio dan 0,01 mm/tahun untuk arteri karotis komunis dan arteri karotis interna. Sedangkan pada pria, pertumbuhan normal TIM karotis adalah 0,018 mm/tahun untuk bifurkasio, 0,01 mm/tahun untuk arteri karotis komunis dan 0,014 mm/tahun untuk arteri karotis interna.⁹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Maarifat (Departemen Radiologi RSCM) terhadap 96 subyek dengan atau tanpa faktor risiko kardiovaskular mendapatkan nilai TIM karotis rata-rata pada subyek normal yang berusia 20-30 tahun (usia rata-rata 21,81 tahun) adalah 0,4 mm

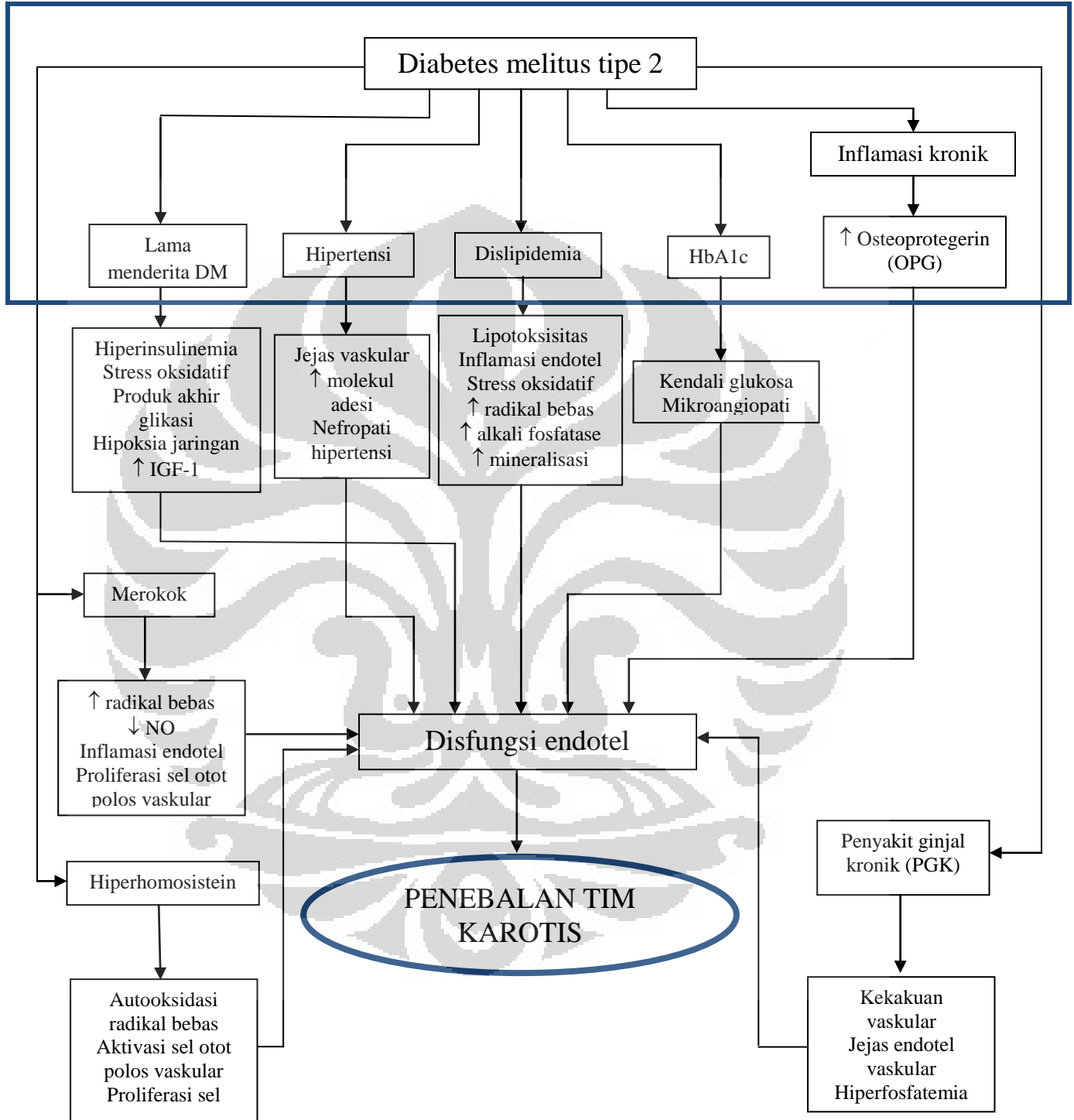
(0,04 cm) untuk arteri karotis komunis kanan dan kiri serta 0,4 mm untuk arteri karotis interna kanan dan kiri.⁹¹

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hansa dkk di New Delhi, India terhadap 241 subyek yang dibagi menjadi 2 kelompok (subyek sehat dan penderita CAD), didapatkan hasil bahwa ketebalan TIM karotis maksimal lebih besar pada kelompok yang menderita CAD dibandingkan dengan kelompok kontrol (1,02 vs 0,8 mm). Sedangkan ketebalan kompleks intima-media karotis rata-rata lebih besar pada kelompok yang menderita CAD dibandingkan dengan kelompok kontrol (0,82 vs 0,67 mm).⁹²

Pada penelitian ini digunakan nilai rujukan ketebalan TIM karotis normal yang dihitung berdasarkan usia dan pertumbuhan liniernya. Berdasarkan penelitian Maarifat, didapatkan hasil bahwa nilai ketebalan TIM karotis pada subyek sehat yang berusia 21 tahun adalah 0,4 mm dan hasil penelitian ARIC yang mendapatkan nilai pertumbuhan normal linier TIM karotis adalah sebesar 0,01 mm/tahun maka ditentukan rumus ketebalan TIM normal karotis adalah sebagai berikut^{90,91} :

$$\text{Ketebalan TIM karotis (usia)} = 0,4 \text{ mm} + \{(\text{usia} - 21 \text{ tahun}) \times 0,01 \text{ mm/tahun}\}$$

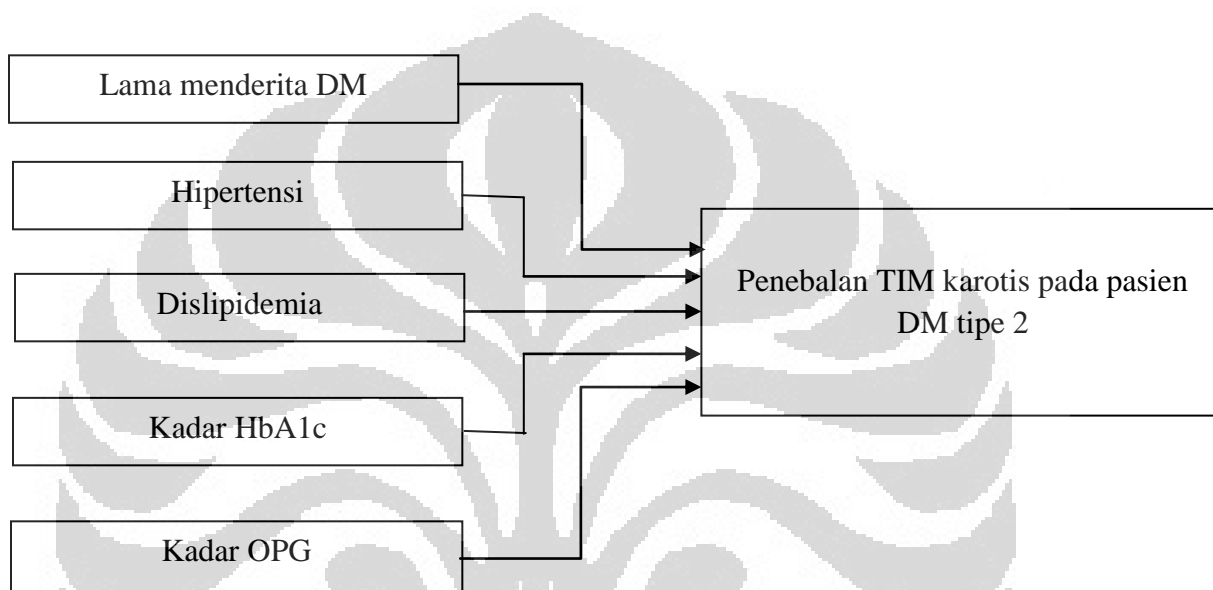
2.7 Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Variabel determinan lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia, kadar HbA1c dan kadar OPG diduga mempunyai hubungan yang bermakna dengan kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2 yang ditandai dengan penebalan TIM karotis melalui beberapa mekanisme, antara lain hiperinsulinemia, peningkatan stress oksidatif, peningkatan IGF-1, peningkatan molekul adesi, nefropati hipertensi, lipotoksisitas, inflamasi endotel dan peningkatan radikal bebas yang akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel vaskular.

3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Pengukuran	Skala
Pasien DM tipe 2	<p>Pasien yang telah didiagnosis DM tipe 2 sesuai dengan konsensus <i>American Diabetes Association</i> (ADA) tahun 2010, yaitu¹ :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gejala klasik DM (+) GDS (Glukosa darah sewaktu) ≥ 200 mg/dL, atau 2. Gejala klasik DM (+) GDP (Glukosa darah puasa) ≥ 126 mg/dL, atau 3. Kadar glukosa plasma 2 jam paska pembebanan 75 gram glukosa ≥ 200 mg/dL 	Wawancara, data rekam medik, pemeriksaan laboratorium	Kategorik
Usia	Umur kronologis pasien berdasarkan kartu tanda penduduk (KTP), dinyatakan dalam satuan tahun	Wawancara, data rekam medik	Numerik
Lama menderita DM	<p>Selisih tahun saat kedatangan pasien ke poliklinik RSCM dan tahun pertama kali pasien didiagnosis DM tipe 2 oleh dokter, diklasifikasikan menjadi³⁶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ DM < 5 tahun ➤ DM ≥ 5 tahun 	Wawancara, data rekam medik	Kategorik
Hipertensi	<p>Tekanan sistolik ≥ 130 mmHg dan atau tekanan diastolik ≥ 80 mmHg, atau riwayat hipertensi, atau adanya pemakaian obat anti hipertensi, atau terdata pada status rekam medik, diklasifikasikan menjadi³⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tidak hipertensi ➤ Hipertensi 	Wawancara, data rekam medik, pengukuran tekanan darah dengan tensimeter air raksa pada posisi berbaring sebanyak tiga kali	Kategorik
Dislipidemia	<p>Kadar LDL ≥ 100 mg/dl, atau riwayat dislipidemia, atau adanya pemakaian obat statin, atau terdata pada status rekam medik, diklasifikasikan menjadi⁹² :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tidak dislipidemia ➤ Dislipidemia 	Wawancara, data rekam medik, pemeriksaan biokimiawi profil lipid darah dengan metode <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Kategorik

Kadar HbA1c darah	Pengukuran kadar HbA1c dalam darah subyek, dinyatakan dalam satuan %, diklasifikasikan menjadi ⁹² : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kadar HbA1c < 7 % ➤ Kadar HbA1c ≥ 7 % 	Pemeriksaan biokimiawi kadar HbA1c darah dengan metode ELISA	Kategorik
Kadar Osteoprotegerin (OPG) darah	Pengukuran kadar Osteoprotegerin (OPG) dalam darah subyek, dinyatakan dalam satuan pmol/L, diklasifikasikan menjadi ³⁷ : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kadar OPG < 6,4 pmol/L ➤ Kadar OPG ≥ 6,4 pmol/L 	Pemeriksaan kadar OPG darah diukur dengan metode ELISA	Kategorik
Penyakit jantung koroner	Pasien yang pernah mengalami serangan jantung, pemasangan stent/balon, operasi pintas koroner, pada EKG terdapat gel Q atau T inverted atau perubahan segmen ST	Wawancara, data rekam medik, EKG	Kategorik
Penyakit ginjal kronik stadium III – V	eGFR-MDRD < 60 ml/menit/1,73 m ² , dengan rumus : $175 \times [(kreatinin \times 0,0113)^{-1,154}] \times (usia^{-0,203}) \times F$ F = 1 (laki-laki) F = 0,742 (perempuan)	Data rekam medik, kadar kreatinin darah, perhitungan eGFR berdasarkan MDRD	Kategorik
Ketebalan tunika intima media (TIM) karotis	Pada USG, ketebalan TIM adalah jarak antara 2 garis ekogenik yang dipisahkan area hipoekoik, dinyatakan dalam satuan mm ⁸⁶	Menggunakan USG numerik B-mode merk Philips Sonos 5500	Numerik
Penebalan TIM karotis	Tunika intima-media (TIM) adalah jarak antara batas lumen intima dan pertemuan tunika media-adventisia, diklasifikasikan menjadi ⁹⁰ : <ul style="list-style-type: none"> • Menebal : bila nilai ketebalan TIM rata-rata di arteri karotis komunis melebihi nilai ketebalan TIM normal, berdasarkan rumus : $TIM = 0,4 \text{ mm} + \{(usia - 21) \times 0,01 \text{ mm}\}$, ATAU bila ketebalan TIM rata-rata di bulbus karotis > 0,8 mm • Tidak menebal : bila nilai tebal TIM rata-rata di arteri karotis komunis ≤ nilai tebal TIM normal atau bila nilai tebal TIM rata-rata di bulbus karotis ≤ 0,8 mm 	Menggunakan USG numerik B-mode merk Philips Sonos 5500	Ketegorik

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* berbasis penelitian diagnostik.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik Metabolik Endokrin dan poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam (IPD) RSUPN Cipto Mangunkusumo. Pengambilan data dilakukan pada bulan April – Juni 2012.

4.3 Populasi dan Subyek Penelitian

Populasi target adalah pasien DM tipe 2. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang kontrol ke poliklinik Metabolik Endokrin dan poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam (IPD) RSCM. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria pemilihan subyek penelitian.

4.4 Kriteria Pemilihan Subyek Penelitian

4.4.1 Kriteria Penerimaan

1. Pasien yang sudah didiagnosis DM tipe 2
2. Bersedia turut serta dalam penelitian

4.4.2 Kriteria Penolakan

1. Penyakit jantung koroner
2. Riwayat stroke
3. Penyakit ginjal kronik stadium III - V
4. Riwayat merokok atau perokok aktif
5. Infeksi akut
6. Gagal jantung
7. Terdapat kondisi lokal di leher yang menyulitkan pemeriksaan USG karotis, misalnya massa, ulkus, fiksasi servikal atau subyek tidak dapat berbaring

4.5 Besar Sampel

Perkiraan besar sampel pada penelitian diagnostik dengan analisis berjenjang ditentukan dengan rumus :

1. Besar sampel pada penelitian diagnostik dengan keluaran tabel 2 x 2

$$\text{Besar sampel} = \frac{Z\alpha^2 \text{ sen } (1-\text{sen})}{d^2 p}$$

$$\text{Besar sampel} = \frac{1,96^2 \times 0,75 \times 0,25}{0,1^2 \times 0,705} = 100$$

Keterangan :

sen = sensitivitas alat diagnostik yang diinginkan, ditetapkan sebesar 75 %

d = tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki, ditetapkan sebesar 10 %

α = tingkat kemaknaan, ditetapkan sebesar 5 % sehingga $Z\alpha = 1,96$

p = prevalensi penyakit (penebalan TIM karotis pada DM tipe 2)

2. *Rule of thumb* dengan faktor koreksi

$$\text{Besar sampel} = \frac{10 \times n}{p}$$

Keterangan :

n = jumlah variabel diagnostik yang diteliti

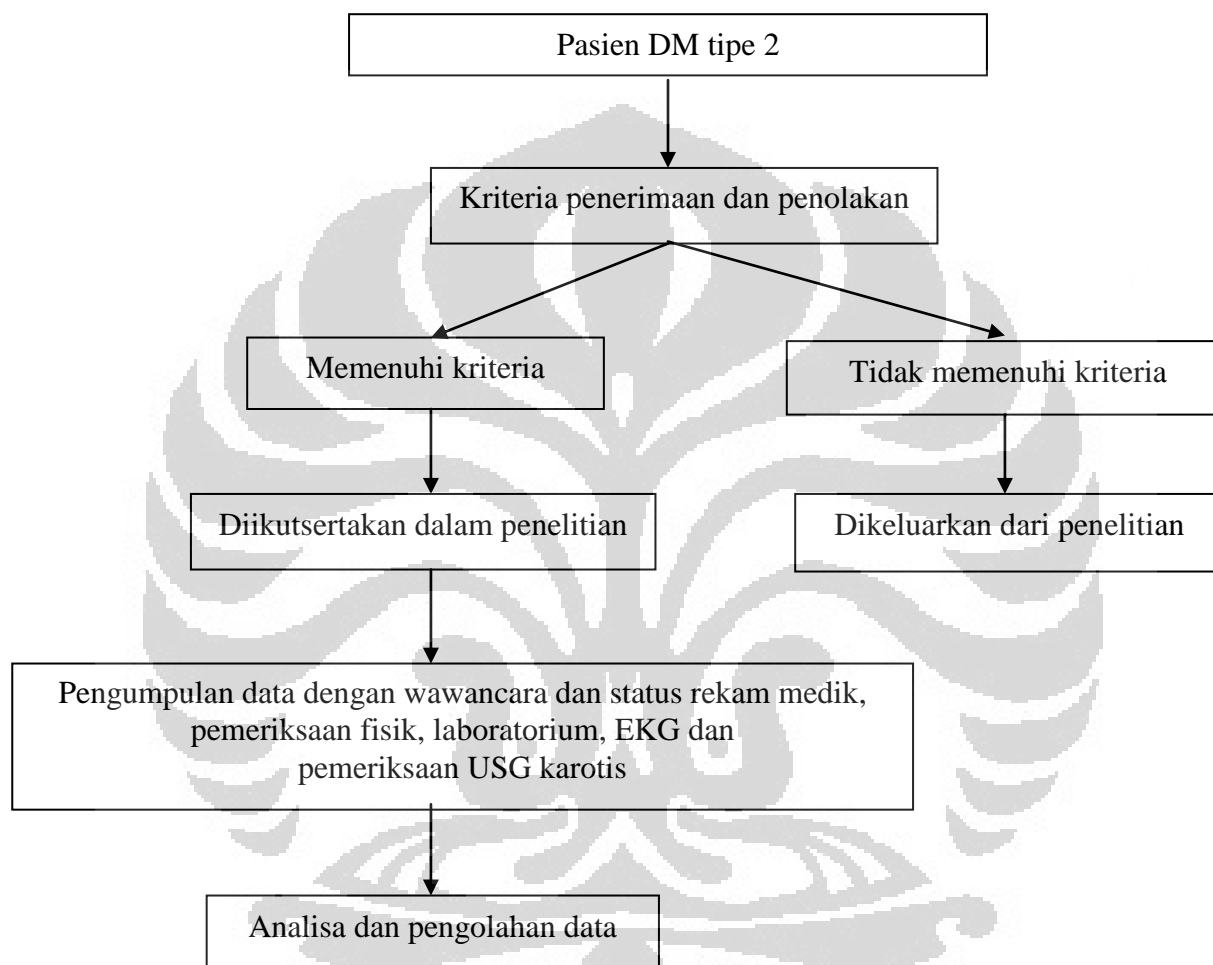
p = prevalensi penebalan TIM karotis pada DM tipe 2

Pada penelitian ini, akan diteliti 5 variabel diagnostik yaitu lama DM, hipertensi, dislipidemia, kadar HbA1c dan kadar osteoprotegerin (OPG). Pada penelitian sebelumnya, diketahui bahwa prevalensi kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 adalah sebesar 70,5 % sehingga besar sampel yang dibutuhkan adalah 70 subyek.

4.6 Teknik Pemilihan Sampel

Sampel dipilih dengan cara *non probability sampling* berupa *consecutive sampling*.

4.7 Alur Penelitian



4.8 Cara Kerja

Subyek penelitian diambil dari pasien DM tipe 2 yang kontrol ke poliklinik Metabolik Endokrin atau poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Cipto Mangunkusumo. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

- a. Anamnesis lengkap
- b. Pemeriksaan fisik : tekanan darah, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT)

- c. Pengisian kuesioner dan konfirmasi dengan status rekam medik
- d. Pengambilan sampel darah (kadar profil lipid, HbA1c, kreatinin dan kadar OPG darah) jika tidak terdapat data laboratorium pada status rekam medik atau data yang tersedia lebih dari 3 bulan
- e. Pemeriksaan EKG
- f. Pemeriksaan USG karotis untuk menilai ketebalan tunika intima-media (TIM) karotis

4.8.1 Data yang dikumpulkan

1. Data dasar :

- Karakteristik subyek : usia, jenis kelamin, lama menderita DM, riwayat hipertensi, pemakaian obat anti hipertensi, pemakaian OHO/insulin, riwayat dislipidemia/pemakaian obat statin dan pemakaian obat anti platelet, tekanan darah, berat badan, tinggi badan, IMT
- Data laboratorium 3 bulan terakhir : kadar profil lipid, HbA1c, kreatinin dan kadar OPG darah

2. Pemeriksaan EKG

2. Pemeriksaan pencitraan : USG karotis untuk menilai ketebalan TIM karotis

4.8.2 Instrumen pengumpulan data

1. Formulir penelitian
2. Dokumen rekam medik
3. Alat EKG
4. USG B-mode merek Philips Sonos 5500

4.8.3 Cara pengumpulan data

1. Subyek diambil dengan metoda konsekutif, yaitu pasien yang kontrol ke poliklinik Metabolik Endokrin atau poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Cipto Mangunkusumo periode April – Juni 2012 dan subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Subyek diberikan penjelasan lisan dan tertulis mengenai penelitian dan jika bersedia diminta menandatangani formulir *informed consent*.

2. Data diagnosis DM tipe 2 didapatkan dari rekam medik poliklinik Metabolik Endokrin atau poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
3. Wawancara langsung terhadap subyek terpilih dengan menggunakan formulir penelitian tentang karakteristik subyek, yaitu : usia, jenis kelamin, lama menderita DM, riwayat hipertensi/pemakaian obat anti hipertensi, pemakaian OHO/insulin, riwayat dislipidemia/pemakaian statin dan pemakaian obat anti platelet. Data yang didapatkan dikonfirmasi dengan rekam medik.
4. Pemeriksaan fisik mencakup pemeriksaan tekanan darah dengan tensimeter air raksa pada posisi berbaring sebanyak tiga kali pengukuran, pengukuran tinggi badan dan berat badan untuk menentukan IMT.
5. Jika data laboratorium tidak ada atau lebih dari 3 bulan, pasien diberikan formulir laboratorium untuk pemeriksaan kadar profil lipid, HbA1c dan kreatinin di laboratorium RSCM.
6. Dilakukan pemeriksaan kadar OPG darah di laboratorium Makmal Terpadu Imunoendokrinologi RSCM.
7. Dilakukan pemeriksaan EKG
8. Dilakukan pengukuran ketebalan TIM karotis dan penilaian adanya plak dengan menggunakan USG B-mode karotis di poliklinik Kardiologi RSCM oleh dua orang operator independen yang telah memiliki sertifikasi pemeriksaan USG karotis dan tidak mengetahui latar belakang klinis pasien
9. Hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisa data.

4.8.4 Teknik pemeriksaan kadar osteoprotegerin (OPG) darah

Pemeriksaan OPG darah dilakukan dengan menggunakan reagen *human osteoprotegerin* ELISA dari BioVendor. Nilai normal kadar OPG darah adalah 1,8 – 6,4 pmol/L.⁹³

Cara pemeriksaan kadar OPG darah⁹³ :

1. Masukkan 100 µl cairan standar, kontrol kualitas, cairan buffer dan sampel ke dalam sumur-sumur yang telah disediakan.
2. Inkubasi tabung pada suhu ruangan (25°C) selama 1 jam, diputar dengan kecepatan 300 rpm pada mesin pemutar orbital yang telah disediakan.

3. Cuci tabung sebanyak 3 kali dengan larutan pencuci (0,35 ml/tabung).
4. Tambahkan 100 μ l *Biotin Labelled Antibody* pada setiap sumur.
5. Inkubasi tabung pada suhu ruangan (25°C) selama 30 menit, diputar dengan kecepatan 300 rpm pada mesin yang telah disediakan.
6. Cuci tabung sebanyak 3 kali dengan cairan pencuci (0,35 ml/tabung).
7. Tambahkan 100 μ l *Streptavidin-HRP conjugate* pada setiap sumur.
8. Inkubasi tabung pada suhu ruangan (25°C) selama 30 menit, diputar dengan kecepatan 300 rpm pada mesin yang telah disediakan.
9. Cuci tabung sebanyak 3 kali dengan cairan pencuci (0.35 ml/tabung).
10. Tambahkan 100 μ l larutan substrat pada setiap tabung. Tabung tidak boleh terkena sinar matahari secara langsung. Tutup tabung dengan kertas aluminium.
11. Inkubasi tabung selama 10 menit pada suhu ruangan.
12. Tambahkan 100 μ l larutan penghenti reaksi.
13. Baca hasil dengan alat pembaca *microplate*/spektrofotometer yang telah diatur pada panjang gelombang 450 nm. Pembacaan harus dilakukan dalam waktu 5 menit.

4.8.5 Teknik pemeriksaan USG karotis

Pengukuran ketebalan TIM karotis dilakukan dengan menggunakan USG B-mode karotis di poliklinik Kardiologi RSCM oleh dua orang operator independen yang telah memiliki sertifikasi pemeriksaan USG karotis

Teknik pemeriksaan USG karotis :

1. Pengukuran ketebalan TIM karotis dilakukan dengan menggunakan USG B-mode merek Philips Sonos 5500.
2. Pasien tidur dengan posisi *supine*, leher ekstensi ringan dan sedikit berputar menjauhi sisi yang akan diperiksa.
3. Transduser diletakkan di leher, digerakkan mulai dari daerah supraklavikula sampai daerah sudut mandibula untuk masing-masing sisi kanan dan kiri.
4. Pemeriksaan dilakukan di lokasi : arteri karotis komunis (*mid carotis communis*) dan bulbus karotis karena lokasi tersebut merupakan tempat predileksi terbanyak penebalan TIM dan terjadinya plak aterosklerosis.

5. Dilakukan pemeriksaan USG karotis untuk mengukur ketebalan TIM di arteri karotis komunis dan bulbus karotis kanan dan kiri (masing-masing dari sisi anterior, lateral, posterior) serta untuk menilai ada tidaknya plak.
6. Hasil penelitian ketebalan TIM dilaporkan dalam satuan milimeter, diambil dari hasil ketebalan TIM rata-rata dari 3 lokasi pemeriksaan (proksimal, medial dan distal) untuk masing-masing arteri karotis komunis dan bulbus karotis kanan dan kiri.
7. Untuk memastikan keandalan hasil pengukuran TIM karotis dan menghindari adanya bias *intraobserver* dilakukan perhitungan nilai kappa untuk menentukan reliabilitas hasil pengukuran.

4.9 Pengolahan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian yang telah diuji coba terlebih dahulu. Setelah dilakukan *editing* mengenai kelengkapan pengisian formulir penelitian, data ini dikoding untuk selanjutnya direkam dalam komputer. Proses validasi data dilakukan untuk menjamin keabsahan data yang direkam dan selanjutnya dilakukan proses pengolahan data.

Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 17.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi dan tabel silang sesuai dengan tujuan penelitian. Perhitungan nilai rata-rata hitung dan sebaran baku dilakukan untuk data yang bersifat kuantitatif dan dihitung rentang nilainya menurut batas 95 % batas kepercayaan (*confidence interval*).

Pengujian kemaknaan statistik dilakukan sesuai dengan karakteristik data dan tujuan penelitian. Untuk pengujian statistik hubungan antara dua variabel kualitatif dikotom dilakukan dengan uji Chi-square berdasarkan batas kemaknaan (α) sebesar 5 % dalam pengambilan kesimpulan kemaknaan statistik. Kemampuan diagnostik 5 faktor risiko (lama DM, hipertensi, dislipidemia, kadar HbA1c dan kadar OPG) dinilai dengan menentukan *area under the curve* (AUC) dan interval kepercayaan 95 %.

Kemampuan prediksi 5 faktor risiko tersebut ditentukan dengan AUC dari nilai *predicted probability* terhadap penebalan TIM karotis yang didapat dari analisis multivariat regresi logistik. Kemampuan prediksi dianggap baik bila $AUC > 0,8$ dan batas bawah interval kepercayaan 95 % melebihi angka 0,5.

4.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat Surat Lolos Kaji Etik (*ethical clearance*) dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta nomor 112/PT02.FK/ETIK/2012. Semua data rekam medis yang digunakan dan hasil pemeriksaan yang diperoleh akan dijaga kerahasiaannya.

4.11 Jadwal Penelitian

Kegiatan	Februari 2012	Maret 2012	April 2012	Mei 2012	Juni 2012	Juli 2012	Agustus 2012	September 2012
Proposal penelitian	√	√						
Pengambilan sampel			√	√	√			
Pengolahan dan analisa data					√	√		
Publikasi							√	√

4.12 Biaya Penelitian

Pemeriksaan USG karotis	: 70 x Rp. 300.000	: Rp. 21.000.000
Pemeriksaan EKG	: 70 x Rp. 10.000	: Rp. 700.000
Pemeriksaan LDL	: 70 x Rp. 40.000	: Rp. 2.800.000
Pemeriksaan HbA1c	: 70 x Rp. 50.000	: Rp. 3.500.000
Pemeriksaan OPG	: 70 x Rp. 200.000	: Rp. 14.000.000
Konsultasi statistik		: Rp. 1.000.000

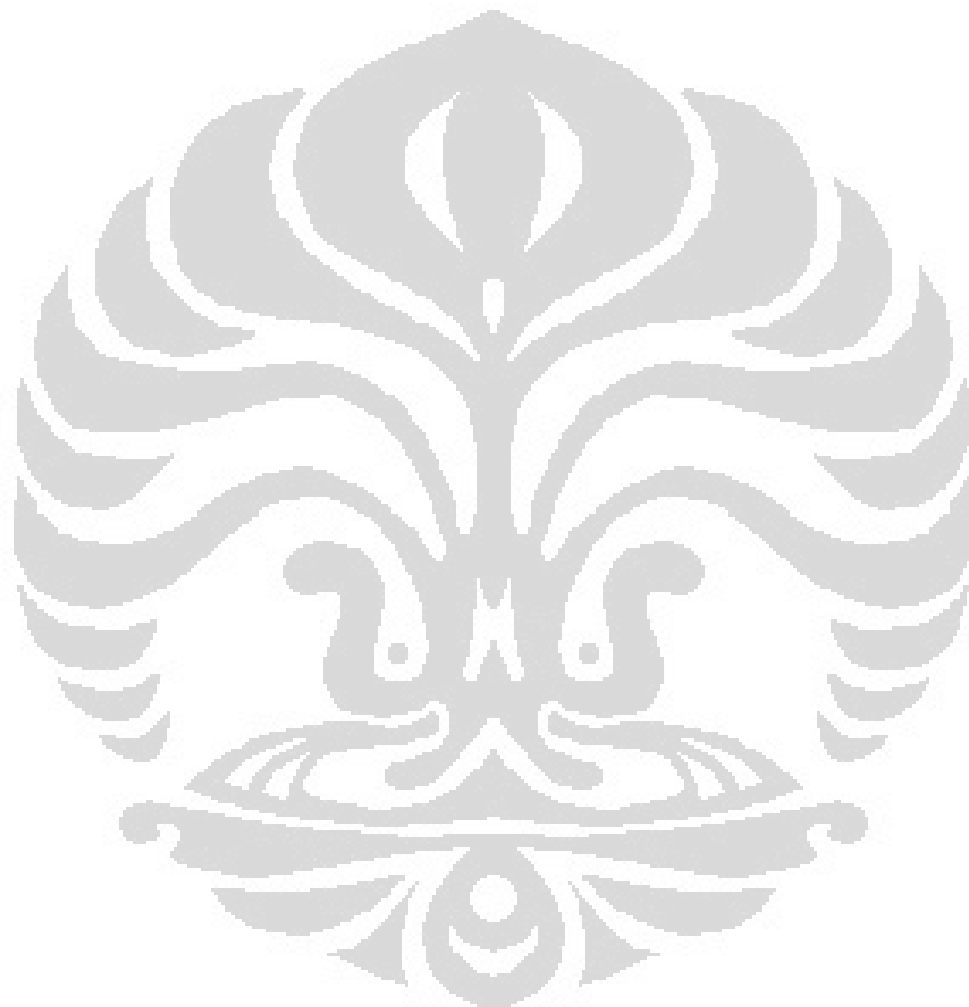
Total biaya penelitian : Rp. 43.000.000

4.13 Organisasi Penelitian

Peneliti	: dr. Shirly Elisa Tedjasaputra
Pembimbing I	: dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD
Pembimbing II	: dr. Ika Prasetya Wijaya, SpPD, K-KV
Pembimbing metodologi	: Dr. dr. Siti Setiati, SpPD, K-Ger, MEpid

4.14 Penulisan dan Pelaporan Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini akan dipublikasikan dalam jurnal kedokteran atau kesehatan nasional dan secara keseluruhan hasil akhir penelitian dibuat dalam bentuk tesis sebagai salah satu syarat untuk mencapai sebutan Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Jumlah subyek yang ikut serta dalam penelitian ini adalah sebanyak 70 orang. Pada penelitian ini didapatkan jumlah subyek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 32 orang (45,7 %) dan perempuan sebanyak 38 orang (54,3 %). Rentang umur subyek penelitian adalah usia 31 sampai 78 tahun, rerata umur adalah $56,8 \pm 9$ tahun dan kelompok umur terbanyak adalah umur 51 – 60 tahun (38,6 %). Pada pemeriksaan indeks massa tubuh (IMT), sebagian besar subyek mempunyai IMT antara 25 – 29,9 (obese I), yaitu sebanyak 31 orang (44,3 %).

Karakteristik demografis dan klinis subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1 di bawah ini.

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	32 (45,7)
Perempuan	38 (54,3)
Rerata umur (simpang baku)	56,8 (SB \pm 9) tahun
Kategori Umur	
31 – 40 tahun	3 (4,3)
41 – 50 tahun	14 (20)
51 – 60 tahun	27 (38,6)
\geq 61 tahun	26 (37,1)
Indeks massa tubuh (IMT)	
IMT < 18,5 (BB kurang)	1 (1,4)
IMT 18,5 – 22,9 (BB normal)	20 (28,6)
IMT 23 – 24,9 (BB lebih)	15 (21,4)
IMT 25 – 29,9 (obese I)	31 (44,3)
IMT \geq 30 (obese II)	3 (4,3)

Tabel Lanjutan

Karakteristik	n (%)
Terapi	
Insulin	23 (32,9)
Obat hipoglikemik oral (OHO)	
Biguanid	21 (30)
Sulfonilurea	4 (5,7)
Acarbose	3 (4,3)
Biguanid + Sulfonilurea	25 (35,7)
Biguanid + Acarbose	4 (5,7)
Sulfonilurea + Acarbose	5 (7,1)
Biguanid + Sulfonilurea + Acarbose	2 (2,9)
OHO (-)	6 (8,6)
Obat anti hipertensi	
<i>Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor</i>	16 (22,9)
<i>Angiotensin receptor blocker (ARB)</i>	14 (20)
<i>Calcium channel blocker (CCB)</i>	6 (8,6)
<i>Beta blocker</i>	1 (1,4)
ACE inhibitor + CCB	2 (2,9)
ARB + CCB	2 (2,9)
Anti hipertensi (-)	29 (41,4)
Statin	45 (64,3)
Anti platelet	27 (38,6)
Lama menderita DM	
< 5 tahun	21 (30)
≥ 5 tahun	49 (70)
Hipertensi	
Ada	52 (74,3)
Tidak ada	18 (25,7)
Dislipidemia	
Ada	18 (25,7)
Tidak ada	52 (74,3)
Kadar HbA1c	
< 7 %	28 (40)
≥ 7 %	42 (60)

Tabel Lanjutan

Karakteristik	n (%)
Kadar Osteoprotegerin (OPG)	
Tidak meningkat	38 (54,3)
Meningkat	32 (45,7)
Median OPG (min – max)	6 (1,58 – 28,7)
TIM karotis	
Menebal	49 (70)
Menebal dengan plak	32 (45,7)
Menebal tanpa plak	17 (24,3)
Tidak menebal	21 (30)
Tidak menebal dengan plak	10 (14,3)
Tidak menebal tanpa plak	11 (15,7)
Penebalan TIM Karotis dan Kadar OPG	
TIM karotis menebal	49 (70)
Kadar OPG meningkat	30 (42,9)
Kadar OPG tidak meningkat	19 (27,1)
TIM karotis tidak menebal	21 (30)
Kadar OPG meningkat	2 (2,9)
Kadar OPG tidak meningkat	19 (27,1)

Keterangan :

TIM : tunika intima-media

OPG : Osteoprotegerin

Terapi obat hipoglikemik oral (OHO) yang terbanyak adalah kombinasi biguanid dengan sulfonilurea, yaitu sebanyak 25 orang (35,7 %), sedangkan terapi obat anti hipertensi terbanyak adalah *angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor*, yaitu sebanyak 16 orang (22,9 %). Sebagian besar subyek penelitian (64,3 %) mendapatkan terapi statin, namun hanya 38,6 % subyek penelitian yang mendapatkan anti platelet.

Pada penelitian ini didapatkan jumlah subyek dengan lama menderita DM < 5 tahun dan ≥ 5 tahun sebanyak 21 orang (30 %) dan 49 orang (70 %), tanpa hipertensi dan dengan hipertensi sebanyak 18 orang (25,7 %) dan 52 orang (74,3 %), tanpa dislipidemia dan dengan dislipidemia sebanyak 18 orang (25,7 %) dan 52 orang (74,3 %), serta dengan HbA1c < 7 dan HbA1c ≥ 7 % sebanyak 28 orang (40 %) dan 42 orang (60 %).

Pada pengukuran kadar OPG, didapatkan nilai median 6 pmol/L dengan nilai minimum 1,58 pmol/L dan nilai maksimum 28,7 pmol/L. Pada penelitian ini didapatkan jumlah subyek tanpa peningkatan OPG sebanyak 38 orang (54,3 %) dan dengan peningkatan OPG sebanyak 32 orang (45,7 %). Pada pemeriksaan USG karotis bilateral didapatkan jumlah subyek dengan penebalan TIM karotis sebanyak 49 orang (70 %) yang dikelompokkan menjadi menebal tanpa plak sebanyak 17 orang (24,3 %) dan menebal dengan plak sebanyak 32 orang (45,7 %), sedangkan jumlah subyek tanpa penebalan TIM karotis sebanyak 23 orang (30 %) yang dikelompokkan menjadi tidak menebal tanpa plak sebanyak 11 orang (15,7 %) dan tidak menebal dengan plak sebanyak 10 orang (14,3 %). Jumlah subyek dengan peningkatan kadar OPG dan penebalan TIM karotis adalah sebanyak 30 orang (42,9 %).

5.2 Pengukuran Ketebalan TIM Karotis

Pengukuran ketebalan TIM karotis dilakukan oleh 2 orang operator (IPW dan RYS) yang telah mempunyai sertifikasi kompetensi pemeriksaan USG karotis. Untuk menghindari bias *intra-observer* dan memastikan realibilitas pengukuran maka dilakukan pengukuran acak terhadap 70 subyek penelitian pada waktu berbeda dan didapatkan nilai *kappa* sebesar 1 (baik).

Pemeriksaan USG karotis dilakukan pada sisi proksimal, mid, distal dan masing-masing dinilai dari sisi anterior, oblik dan lateral untuk mengukur ketebalan TIM pada arteri karotis komunis kanan/*right communis carotid artery* (RCCA), arteri karotis komunis kiri/*left communis carotid artery* (RCCA), bulbus karotis kanan/*right bulb carotis* dan bulbus karotis kiri/*left bulb carotis*. Nilai ketebalan rerata TIM arteri karotis komunis dan bulbus karotis ditentukan berdasarkan hasil perhitungan rata-rata hasil pengukuran. Nilai median ketebalan TIM karotis seluruh subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Ketebalan TIM Karotis Dinilai dengan USG B-Mode

Karakteristik	Median	Rentang nilai
Ketebalan TIM RCCA (mm)	0,77	0,10 – 1,12
Ketebalan TIM <i>right bulb carotis</i> (mm)	0,93	0,54 – 2,83
Ketebalan TIM LCCA (mm)	0,75	0,44 – 1,32
Ketebalan TIM <i>left bult carotis</i> (mm)	0,96	0,44 – 3

Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebanyak 49 subyek (70 %) mengalami penebalan TIM karotis dan 23 subyek (30 %) tidak mengalami penebalan TIM karotis, dengan perincian yang dapat dilihat pada tabel 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Prevalensi Penebalan TIM Karotis pada Pasien DM tipe 2

Kriteria	n	Persentase (%)
Menebal tanpa plak	17	24,3
Menebal dengan plak	32	45,7
Tidak menebal tanpa plak	11	15,7
Tidak menebal dengan plak	10	14,3

5.3 Sensitivitas, Spesifisitas dan Nilai Duga Pemeriksaan OPG

Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif pemeriksaan OPG dapat dihitung dengan menggunakan tabel 2 x 2 seperti yang dapat dilihat pada gambar 5.1.

		Penebalan TIM Karotis		
		Ya	Tidak	Jumlah
OPG	Meningkat	30	2	32
	Tidak meningkat	19	19	38
	Jumlah	49	21	70

Gambar 5.1 Tabel 2 x 2 OPG dengan Penebalan TIM Karotis

Dari tabel 2 x 2, maka dapat dihitung :

$$\text{Sensitivitas} = 30/49 \times 100 \% = 61,2 \%$$

$$\text{Spesifisitas} = 19/21 \times 100 \% = 90,5 \%$$

$$\text{Nilai Duga Positif} = 30/32 \times 100 \% = 84 \%$$

$$\text{Nilai Duga Negatif} = 19/38 \times 100 \% = 50 \%$$

5.4 Analisis Bivariat

Pada analisis bivariat didapatkan faktor-faktor determinan yang berhubungan dengan penebalan TIM karotis adalah lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia, HbA1c dan OPG. *Odds ratio* dan interval kepercayaan (IK) 95 % dari masing-masing faktor determinan dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Analisis Bivariat

Variabel	USG TIM Karotis		<i>p</i>
	Menebal n (%)	Tidak menebal n (%)	
Lama menderita DM			
≥ 5 tahun	42 (85,7)	7 (33,3)	0,000
< 5 tahun	7 (14,3)	14 (66,7)	
Hipertensi			
Ya	46 (93,9)	6 (28,6)	0,000
Tidak	3 (6,1)	15 (71,4)	
Dislipidemia			
Ya	42 (85,7)	10 (47,6)	0,001
Tidak	7 (14,3)	11 (52,4)	
Kadar HbA1c			
HbA1c ≥ 7%	34 (69,4)	8 (38,1)	0,014
HbA1c < 7%	15 (30,6)	13 (61,9)	
Kadar OPG			
Meningkat	30 (61,2)	2 (9,5)	0,000
Tidak meningkat	19 (38,8)	19 (90,5)	

5.5 Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan dengan menggunakan regresi logistik. Variabel yang diikutsertakan dalam analisis multivariat adalah variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0.25$, yaitu lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia, HbA1c dan OPG. Pada analisis multivariat, didapatkan empat variabel yang mempunyai kemaknaan secara statistik, yaitu lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia dan OPG.

Pada penelitian ini, akan dibandingkan dua model analisis yaitu model analisis tanpa variabel OPG dan model analisis dengan variabel OPG untuk mendapatkan nilai tambah OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

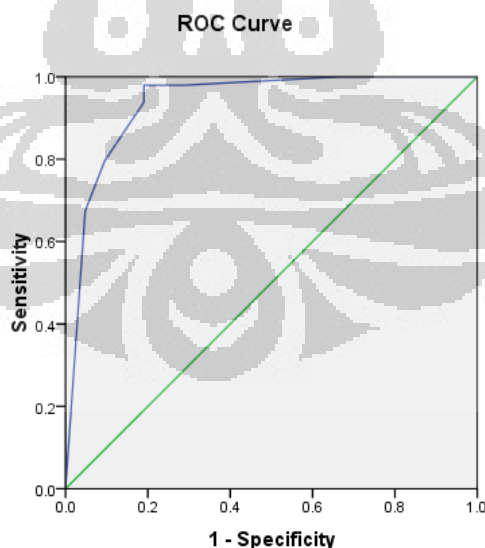
5.5.1 Model analisis multivariat tanpa variabel OPG

Pada model analisis tanpa variabel OPG, didapatkan tiga variabel yang mempunyai kemaknaan secara statistik, yaitu lama menderita DM, hipertensi dan dislipidemia. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Analisis Multivariat tanpa Variabel OPG

Variabel	OR (IK 95%)	P
Lama menderita DM	23,6 (2,2 – 251,5)	0,009
Hipertensi	29,6 (4 – 221,5)	0,001
Dislipidemia	39,1 (3,3 – 468,8)	0,004

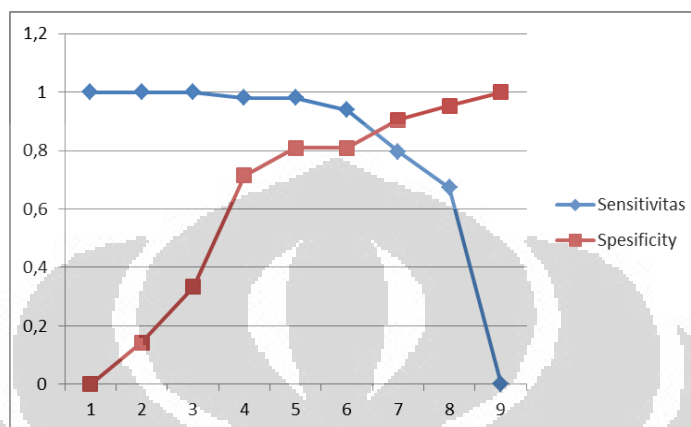
Model analisis kemudian dinilai kualitasnya melalui aspek kalibrasi dan diskriminasi. Aspek kalibrasi model analisis dinilai dengan melakukan uji *Hosmer-Lemeshow* dan didapatkan tidak ada perbedaan antara *observed* dan *expected*, dengan nilai $p = 0,485$ ($p > 0,05$) sehingga disimpulkan model analisis terkalibrasi dengan baik. Kualitas diskriminasi dinilai melalui analisis ROC (*receiver operating characteristic*) dan didapatkan nilai AUC (*area under the curve*) sebesar 0,937 (IK 95 % 0,866 – 1,008), menunjukkan kualitas diskriminasi yang kuat.



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 5.2 Kurva ROC Model Analisis tanpa Variabel OPG

Pada analisis sensitivitas dan spesifisitas model analisis tanpa variabel OPG, didapatkan titik potong optimal pada sensitivitas 98 % dan spesifisitas 71,4 %, seperti yang dapat dilihat pada gambar 5.3.



Gambar 5.3 Sensitivitas dan Spesifisitas Model Analisis tanpa Variabel OPG

5.5.2 Model analisis multivariat dengan variabel OPG

Pada model analisis dengan variabel OPG, didapatkan empat variabel yang mempunyai kemaknaan secara statistik, yaitu lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia dan OPG. Hasil analisis multivariat disajikan pada tabel 5.6 dibawah ini.

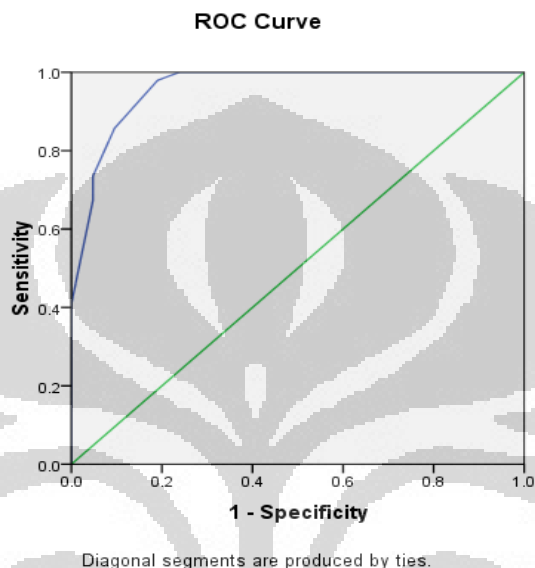
Tabel 5.6 Analisis Multivariat dengan Variabel OPG

Variabel	OR (IK 95%)	<i>p</i>
Lama menderita DM	26,9 (2 – 365,6)	0,013
Hipertensi	22 (2,3 – 207,9)	0,007
Dislipidemia	85,2 (3,6 – 203,6)	0,006
Kadar OPG	12,9 (1,4 – 117,3)	0,023

Pada analisis multivariat didapatkan nilai OR yang tinggi dan interval kepercayaan yang lebar kemungkinan karena jumlah subyek penelitian lebih sedikit dibandingkan dengan perhitungan besar sampel.

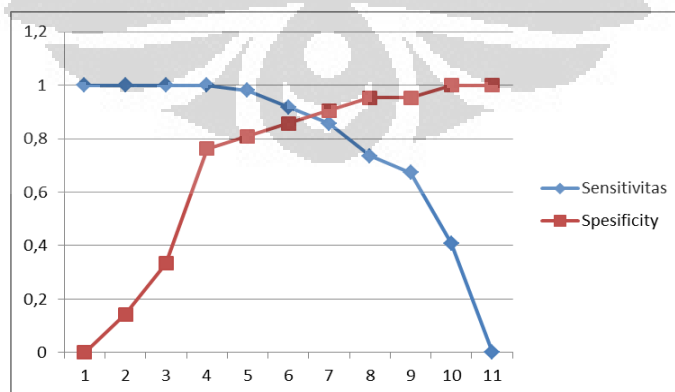
Model analisis kemudian dinilai kualitasnya melalui aspek kalibrasi dan diskriminasi. Aspek kalibrasi model analisis dinilai dengan melakukan uji *Hosmer-Lemeshow* dan

didapatkan tidak ada perbedaan antara *observed* dan *expected*, dengan nilai $p = 0,625$ ($p > 0,05$) sehingga disimpulkan model analisis terkalibrasi dengan baik. Kualitas diskriminasi dinilai melalui analisis ROC dan didapatkan nilai AUC sebesar 0,960 (IK 95 % 0,911 – 1,009), menunjukkan kualitas diskriminasi yang kuat.



Gambar 5.4 Kurva ROC Model Analisis dengan Variabel OPG

Pada analisis sensitivitas dan spesifisitas model analisis dengan variabel OPG, didapatkan titik potong optimal pada sensitivitas 97,95 % dan spesifisitas 80,95 %, seperti yang dapat dilihat pada gambar 5.5 di bawah ini.



Gambar 5.5 Sensitivitas dan Spesifisitas Model Analisis dengan Variabel OPG

5.5.3 Perbandingan antar model analisis

Perbandingan antar model analisis dinilai dengan membandingkan aspek kalibrasi, diskriminasi dan aplikasi klinis yang dapat dilihat pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Perbandingan antar Model Analisis

Model	Variabel	Kalibrasi (Uji Hosmer Lemeshow)	Diskriminasi AUC (IK 95 %)	Aplikasi klinis
Model 1	1. Lama menderita DM 2. Hipertensi 3. Dislipidemia	Baik ($p > 0,05$)	Kuat AUC = 0,937 (0,866 – 1,008)	Mampu laksana
Model 2	1. Lama menderita DM 2. Hipertensi 3. Dislipidemia 4. Osteoprotegerin (OPG)	Baik ($p > 0,05$)	Kuat AUC = 0,960 (0,911 – 1,009)	Mampu laksana bila tersedia fasilitas pemeriksaan OPG

Model 1 dan model 2 mempunyai nilai yang baik berdasarkan aspek kalibrasi dan kemampuan diskriminasi. Berdasarkan aplikasi klinis, model 2 hanya mampu laksana bila tersedia fasilitas pemeriksaan OPG. Model 2 hanya menambahkan nilai AUC sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis dibandingkan dengan model 1. Pada penilaian *cost-effectiveness*, model 1 yang menggunakan tiga variabel prediktor merupakan model analisis yang lebih baik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Pada perhitungan besar sampel, jumlah subyek pada penelitian ini adalah sebanyak 100 orang. Namun jumlah subyek yang ikut serta dalam penelitian ini hanya sebanyak 70 orang karena adanya keterbatasan fasilitas, dana dan waktu. Pada penelitian ini, subyek dengan jenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 32 orang (45,7 %) dan perempuan sebanyak 38 orang (54,3 %). Rentang umur subyek penelitian adalah 31 - 78 tahun, rerata umur adalah $56,8 \pm 9$ tahun dan kelompok umur terbanyak adalah umur 51 – 60 tahun (38,6 %). Jumlah subyek dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mulya pada pasien DM tipe 2 di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan November – Desember 2007. Pada penelitian tersebut, didapatkan bahwa jumlah subyek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 36 orang (34 %) dan perempuan sebanyak 70 orang (66 %), dengan rentang umur subyek antara 30 – 82 tahun, sedangkan rerata umur subyek tidak jauh berbeda dengan penelitian ini, yaitu $52,87 \pm 9,4$ tahun.⁹⁴ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk terhadap 510 subyek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi, didapatkan bahwa jumlah subyek terbanyak adalah jenis kelamin laki-laki, yaitu sebanyak 309 orang (60,6 %), dengan rerata usia subyek adalah $52,7 \pm 8,4$ tahun.⁸

Pada pemeriksaan indeks massa tubuh (IMT), sebagian besar subyek mempunyai IMT antara 25 – 29,9 (obese I), yaitu sebanyak 31 orang (44,3 %), subyek dengan $IMT \geq 30$ (obese II) adalah sebanyak 3 orang (4,3 %) dan hanya 20 orang (28,6 %) subyek penelitian yang mempunyai IMT antara 18,5 – 22,9 (BB normal). Prevalensi obesitas yang didapatkan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mulya pada pasien DM tipe 2 di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan November – Desember 2007. Pada penelitian tersebut didapatkan jumlah subyek dengan $IMT \geq 25$ (obese) adalah sebanyak 48 orang (45 %).⁹⁰ Obesitas telah diketahui berhubungan dengan resistensi insulin dan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular pada pasien DM tipe 2.

Terapi obat hipoglikemik oral (OHO) yang terbanyak digunakan oleh subyek penelitian adalah kombinasi biguanid dengan sulfonilurea, yaitu sebanyak 25 orang (35,7 %), sedangkan jumlah subyek yang menggunakan biguanid adalah sebanyak 21 orang (30 %).

Obat OHO golongan biguanid merupakan obat pilihan pertama pada tatalaksana DM tipe 2 bila tidak didapatkan kontraindikasi. Obat golongan biguanid bekerja dengan menghambat glukoneogenesis hati dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Pada beberapa penelitian, metformin menunjukkan manfaat terhadap kardiovaskular. Metformin mempunyai efek antitrombotik dan memodulasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat mengurangi progresivitas penebalan TIM karotis. Apabila pasien DM tipe 2 tidak dapat mencapai kontrol glikemik sebaiknya mendapatkan obat tambahan, antara lain sulfonilurea yang bekerja dengan menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena mempunyai kemampuan untuk meningkatkan atau mempertahankan sekresi insulin.^{1,95}

Sebagian besar subyek penelitian menggunakan obat anti hipertensi golongan *angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitor*, yaitu sebanyak 16 orang (22,9 %). Obat anti hipertensi golongan ACE *inhibitor* merupakan pilihan terapi pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus karena bersifat kardioprotektif dan renoprotektif. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitor* juga dapat mengurangi risiko terjadinya infark miokard, stroke, kematian akibat penyakit kardiovaskular, mortalitas dan nefropati yang berat. Pada penelitian Zheng dkk didapatkan hasil bahwa terapi anti hipertensi dapat mengurangi progresivitas penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.⁹⁶ Penelitian Hosomi dkk menunjukkan bahwa ACE *inhibitor* dapat mengurangi penebalan TIM karotis sebanyak $0,01 \pm 0,004$ mm/tahun dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁹⁷

Sebagian besar subyek penelitian mendapatkan terapi statin, yaitu sebanyak 45 orang (64,3 %). Jumlah tersebut lebih rendah dibandingkan dengan jumlah subyek yang menderita dislipidemia, yaitu sebanyak 52 orang (74,3 %). Penelitian *Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study* (SANDS) terhadap pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi kardiovaskular didapatkan hasil bahwa penggunaan statin menunjukkan pengurangan penebalan TIM karotis pada kelompok dengan target kolesterol agresif ($\leq 1,8$ mmol/L) dibandingkan dengan kelompok dengan target kolesterol standar ($\leq 2,6$ mmol/L).⁹⁸ *Adult Treatment Panel-III* (ATP-III) merekomendasikan target kadar LDL pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular adalah kadar LDL < 100 mg/dl.⁵²

Penggunaan obat anti platelet hanya didapatkan pada 27 subyek (38,6 %). Pada penelitian Kodama dkk didapatkan bahwa penggunaan obat anti platelet dapat mengurangi

progresivitas penebalan TIM karotis sebanyak 50 % (0,033 mm/tahun) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Obat anti platelet untuk pencegahan komplikasi serebro-kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 sebaiknya digunakan secara rutin karena DM merupakan suatu keadaan protrombotik, ditandai dengan peningkatan fibrinogen dan aktivasi NF-kB yang menginduksi sintesis PAI-I dan koagulopati yang merupakan faktor risiko penyakit serebro-kardiovaskular.⁴²

Pada pengukuran kadar OPG, didapatkan nilai median 6 pmol/L dengan nilai minimum 1,58 pmol/L dan nilai maksimum 28,7 pmol/L. Pada penelitian ini, didapatkan jumlah subyek tanpa peningkatan OPG dan dengan peningkatan OPG sebanyak 38 orang (54,3 %) dan 32 orang (45,7 %). Pada penelitian Anand dkk terhadap 510 subyek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi didapatkan nilai median kadar OPG adalah 6,82 pmol/L (4,68 – 11,55 pmol/L), sedikit lebih tinggi dengan nilai median kadar OPG pada penelitian ini.⁸ Sedangkan pada penelitian Avignon dkk didapatkan rerata kadar OPG lebih tinggi pada pasien DM tipe 2 dengan kalsifikasi vaskular dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa kalsifikasi vaskular ($13 \pm 3,9$ pmol/L vs $10,4 \pm 5,9$ pmol/L, $p = 0,01$). Pada penelitian tersebut didapatkan jumlah subyek dengan peningkatan OPG adalah sebanyak 70 %, lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian ini.³⁷

Pada pemeriksaan USG karotis bilateral didapatkan jumlah subyek dengan penebalan TIM karotis adalah sebanyak 49 orang (70 %) yang dikelompokkan menjadi menebal tanpa plak sebanyak 17 orang (24,3 %) dan menebal dengan plak sebanyak 32 orang (45,7 %), sedangkan jumlah subyek tanpa penebalan TIM karotis sebanyak 23 orang (30 %) yang dikelompokkan menjadi tidak menebal tanpa plak sebanyak 11 orang (15,7 %) dan tidak menebal dengan plak sebanyak 10 orang (14,3 %). Hasil pemeriksaan USG karotis tersebut menunjukkan bahwa prevalensi penebalan TIM karotis cukup tinggi pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok.

Prevalensi penebalan TIM karotis yang didapatkan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Lavranos dkk. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa prevalensi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah 70,5 %.⁶ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk menunjukkan bahwa prevalensi kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 yang lebih rendah, yaitu sebesar 46,3 %.¹⁴

Pada pengukuran ketebalan TIM karotis, didapatkan bahwa nilai median ketebalan TIM RCCA adalah 0,77 mm, TIM *right bulb carotis* adalah 0,93 mm, TIM LCCA adalah 0,75 mm dan TIM *left bulb carotis* adalah 0,96 mm. Nilai ketebalan TIM karotis pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mulya dkk terhadap 106 subyek pasien DM tipe 2 di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan November – Desember 2007. Pada penelitian tersebut dinilai ketebalan TIM karotis rata-rata pada pasien DM tipe 2 tanpa menilai komplikasi kronik dan didapatkan nilai median TIM RCCA adalah 0,95 mm (0,40 – 2,57) dan TIM LCCA adalah 0,93 mm (0,520 – 3,82 mm), namun tidak dilakukan penilaian plak aterosklerosis. Nilai ketebalan TIM karotis yang didapatkan pada penelitian tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian ini karena subjek penelitian yang diikutsertakan pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang belum mengalami komplikasi kronik DM tipe 2.⁹⁴ Pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi, kalsifikasi vaskular terjadi lebih luas dan risiko terhadap kejadian kardiovaskular menjadi lebih tinggi.³³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hansa dkk di New Delhi, India terhadap 241 subyek yang dibagi menjadi 2 kelompok (subjek sehat dan penderita *coronary artery disease/CAD*), didapatkan hasil bahwa ketebalan TIM karotis maksimal lebih besar pada kelompok yang menderita CAD dibandingkan dengan kelompok kontrol (1,02 vs 0,8 mm). Sedangkan ketebalan TIM karotis rata-rata lebih besar pada kelompok yang menderita CAD dibandingkan dengan kelompok kontrol (0,82 vs 0,67 mm).⁹² Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* yang menunjukkan bahwa TIM karotis didapatkan lebih tinggi secara bermakna pada pasien-pasien dengan faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan kontrol normal. Pada penelitian ARIC didapatkan bahwa penebalan TIM karotis 0,19 mm akan meningkatkan risiko kardiovaskular sebesar 36 % dan penebalan tiap 0,1 mm akan meningkatkan risiko infark miokard sebesar 11 %.⁹⁹ Penelitian Brohall dkk dan Lee dkk juga menunjukkan bahwa ketebalan TIM karotis meningkat pada subjek dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan subyek sehat.^{100,101}

6.2 Faktor-Faktor Determinan Penebalan TIM karotis

6.2.1 Lama Menderita DM

Pada penelitian ini, sebagian besar subyek mempunyai riwayat lama menderita DM selama ≥ 5 tahun, yaitu sebanyak 49 orang (70 %). Pada analisis multivariat, variabel lama menderita DM mempunyai kemaknaan secara statistik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis ($p = 0,013$; OR 26,9; IK 95 % 2 – 365,6). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Agarwal dkk terhadap 111 pasien DM tipe 2. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa lama menderita DM merupakan faktor prediktor terhadap penebalan TIM karotis ($p < 0,002$).⁴⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk juga mendapatkan hasil bahwa lama menderita DM merupakan faktor determinan penebalan TIM karotis ($p = 0,023$).⁴⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Lonn dkk mendapatkan hasil bahwa terdapat progresivitas linear penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2, yaitu sebesar 0,02 mm/tahun sehingga dalam 5 tahun akan terdapat peningkatan ketebalan TIM karotis sekitar 0,1 mm yang akan meningkatkan risiko komplikasi serebro-kardiovaskular dan meningkatkan mortalitas.⁴⁶

6.2.2 Hipertensi

Sebagian besar subyek penelitian menderita hipertensi, yaitu sebanyak 52 orang (74,3 %). Pada analisis multivariat, variabel hipertensi mempunyai kemaknaan secara statistik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis ($p = 0,007$; OR 22; IK 95 % 2,3 – 207,9). Namun pada penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap variabel lama menderita hipertensi dan keterkontrolan hipertensi.

Prevalensi hipertensi yang didapatkan pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mulya pada pasien DM tipe 2 di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan November – Desember 2007. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa jumlah subyek dengan komorbid hipertensi adalah sebanyak 73 orang (69 %).⁹⁴

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) dan penelitian Rotterdam yang menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor determinan penebalan TIM karotis.⁴⁹ Sedangkan penelitian *Carotid Atherosclerosis*

Progression Study (CAPS) menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan peningkatan progresivitas penebalan TIM karotis.⁵⁰

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian Anand dkk terhadap 510 subyek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil hipertensi merupakan faktor prediktor independen terhadap kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 (OR 1,85; IK 95 % 1,08 – 3,17; $p = 0,03$).³⁶

Hipertensi merupakan salah satu faktor determinan utama terjadinya kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis pada DM tipe 2. Hipertensi menyebabkan aktivasi endotel vaskular yang ditandai dengan peningkatan kadar molekul-molekul adesi dan gangguan availabilitas *nitric oxide* (NO) sehingga menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.⁴⁸

6.2.3 Dislipidemia

Pada penelitian ini, sebagian besar subyek menderita dislipidemia, yaitu sebanyak 52 orang (74,3 %). Pada analisis multivariat, variabel dislipidemia mempunyai kemaknaan secara statistik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis ($p = 0,006$; OR 85,2; IK 95 % 3,6 – 203,6). Namun pada penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap variabel lama menderita dislipidemia dan keterkontrolan dislipidemia.

Prevalensi dislipidemia yang didapatkan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mulya pada pasien DM tipe 2 di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan November – Desember 2007. Pada penelitian tersebut didapatkan jumlah subyek pasien DM tipe 2 dengan komorbid dislipidemia adalah sebanyak 84 orang (79 %).⁹⁴

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Yamasaki dkk terhadap 287 subyek dengan DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa kolesterol LDL merupakan faktor prediktor independen terhadap penebalan TIM karotis ($p < 0,021$).⁵³ Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk dan Schurgin dkk juga mendapatkan hasil bahwa dislipidemia merupakan faktor determinan yang bermakna terhadap penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.^{47,54}

Diabetes melitus (DM) tipe 2 ditandai dengan peningkatan lipoprotein yang banyak mengandung triasilgliserol (kilomikron dan partikel-partikel LDL) yang dapat meningkatkan

stress oksidatif dan mengganggu fungsi endotel secara langsung dan tidak langsung dengan meningkatkan produksi partikel-partikel *small-dense* LDL dan mengurangi HDL. Selain itu, lipid inflamasi seperti LDL teroksidasi (LDL-ox) dan isoprostaglandin E2 akan meningkatkan ekspresi marka osteoblastik, alkali fosfatase dan mineralisasi.⁵² Perubahan-perubahan tersebut berperan terhadap terjadinya kalsifikasi vaskular pada DM tipe 2 yang ditandai dengan penebalan TIM karotis.⁴⁸

6.2.4 HbA1c

Sebagian besar subyek penelitian mempunyai kadar HbA1c ≥ 7 %, yaitu sebanyak 42 orang (60 %). Pada analisis multivariat, variabel HbA1c tidak mempunyai kemaknaan secara statistik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2. Hasil analisis statistik yang tidak bermakna tersebut kemungkinan besar disebabkan kadar HbA1c hanya mencerminkan kendali glukosa darah jangka waktu 3 bulan terakhir (jangka pendek).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk terhadap 273 subyek DM tipe 2 dengan hasil penelitian bahwa HbA1c tidak mempunyai hubungan yang bermakna terhadap penebalan TIM karotis.⁴⁷ Namun hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian Anand dkk terhadap 510 subyek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa peningkatan kadar HbA1c (HbA1c > 7) merupakan faktor prediktor independen terhadap kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2 (OR 1,84; IK 95 % 1,09 – 3,13; $p = 0,02$).³⁶

Pada penelitian *The DiabCare Asia* tahun 2008 terhadap 1.832 pasien DM tipe 2 di Indonesia didapatkan hasil bahwa kadar HbA1c mempunyai hubungan yang bermakna dengan lama menderita DM ($p < 0,0001$). Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa nilai rata-rata kadar HbA1c pada pasien dengan lama DM 5 - 10 tahun dan > 10 tahun adalah sebesar $8,4 \pm 2,03$ % dan $8,5 \pm 2,08$ %.¹⁰²

Liu dkk melakukan penelitian mengenai hubungan antara ketebalan TIM karotis dan indeks kekakuan karotis kuantitatif (*quantitative carotid stiffness/QCS*) dengan HbA1c dan lama menderita DM terhadap 337 subyek pasien DM tipe 2. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa ketebalan TIM karotis yang merupakan ukuran struktural dinding arteri berhubungan dengan lama menderita DM, sedangkan QCS yang merupakan indeks fungsional berhubungan dengan pengontrolan kadar glukosa darah (HbA1c).⁴⁵

6.2.5 Osteoprotegerin (OPG)

Pada penelitian ini, sebanyak 38 subyek (54,3 %) mempunyai kadar OPG normal dan sebanyak 32 subyek (45,7 %) mempunyai kadar OPG yang meningkat. Jumlah subyek dengan peningkatan kadar OPG dan penebalan TIM karotis adalah sebanyak 30 orang (42,9 %). Pada analisis multivariat, variabel OPG mempunyai kemaknaan secara statistik dalam mendeteksi penebalan TIM karotis ($p = 0,023$; OR 12,9; IK 95 % 1,4 – 117,3). Penambahan nilai prediksi OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis hanya sebesar 2,3 %.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar OPG serum dengan kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2. Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Anand dkk terhadap 510 pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi menunjukkan adanya hubungan antara kadar OPG serum dan adanya plak aterosklerosis. Kalsifikasi vaskular berhubungan secara bermakna dengan kadar OPG plasma yang tinggi pada analisis multivariat yang disesuaikan dengan faktor risiko usia, jenis kelamin dan faktor-faktor risiko lainnya (*adjusted odds ratio* : 2,84; IK 95 % 2,2 – 3,67; $p < 0,01$). Kadar OPG juga lebih tinggi secara bermakna pada subjek yang mengalami kalsifikasi vaskular selama *follow up* ($p < 0,0001$).^{8,36}

Hasil penelitian Anand dkk mempunyai hasil yang serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Avignon dkk yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar OPG dengan terjadinya CAD asimtomatik pada pasien-pasien dengan DM tipe 2. Pada analisis regresi logistik didapatkan hasil peningkatan kadar OPG merupakan prediktor independen yang bermakna untuk terjadinya CAD asimtomatik pada pasien DM tipe 2 (OR 8,31; IK 95 % 1,18 – 58,68; $p = 0,034$). Selain itu, kadar OPG plasma lebih rendah secara bermakna pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi tiazolidindion. Penemuan tersebut menunjukkan peranan OPG pada disfungsi endotel dan sifat protektif tiazolidindion terhadap endotel vaskular.³⁷ Penelitian lain yang telah dilakukan untuk mengetahui efek obat-obatan terhadap kadar OPG pada pasien DM tipe 2, antara lain penelitian Park JS dan Nellesmann dkk. Park dkk melakukan penelitian mengenai efek pioglitazon dibandingkan dengan metformin terhadap kadar OPG serum pada pasien DM tipe 2. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa pioglitazon menurunkan kadar OPG ($p < 0,05$), sedangkan metformin tidak mempengaruhi kadar OPG pada pasien DM tipe 2.¹⁰³ Penelitian Nellesmann dkk mengenai efek simvastatin terhadap kadar OPG pada pasien DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria menunjukkan hasil bahwa pemberian simvastatin dosis rendah selama 18 minggu dapat

menurunkan kadar OPG.¹⁰⁴ Penelitian mengenai efek anti hipertensi, statin dan anti platelet terhadap kadar OPG pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi belum pernah dilakukan sampai saat ini. Pada penelitian ini, sebagian besar subyek penelitian menggunakan kombinasi OHO golongan biguanid dan sulfonilurea serta tidak ada subyek penelitian yang menggunakan OHO golongan tiazolidindion sehingga kadar OPG kemungkinan besar tidak dipengaruhi oleh OHO yang digunakan oleh subyek penelitian, namun penggunaan statin kemungkinan dapat mempengaruhi kadar OPG.

Pada penelitian Jono dkk didapatkan hasil bahwa peningkatan kadar OPG serum sebanyak 1 ng/ml berhubungan secara bermakna dengan terjadinya kalsifikasi vaskular (OR 5,2; IK 95 % 1,7 – 16, p < 0,01).¹⁰⁵ Sedangkan pada penelitian Semb AG didapatkan bahwa kadar OPG awal merupakan faktor prediktor yang bermakna terhadap penebalan TIM karotis.¹⁰⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nitta dkk didapatkan hasil bahwa kadar OPG serum berhubungan dengan derajat dan progresivitas kalsifikasi vaskular,⁶⁶ sedangkan pada penelitian Schoppet dkk didapatkan hasil bahwa OPG dapat dideteksi pada bagian sklerosis Monckeberg yang mengalami kalsifikasi dan arteri yang mengalami aterosklerosis yang ditandai dengan pembentukan plak.¹⁵ Kedua jenis kalsifikasi ini dapat terdapat bersamaan pada pembuluh darah yang sama, namun dengan faktor risiko yang berbeda.¹⁸

Adanya peningkatan kadar OPG yang bersirkulasi menunjukkan adanya kerusakan pada dinding arteri, misalnya pada DM dan penyakit lainnya dimana terdapat kalsifikasi vaskular.^{61,65} Penelitian-penelitian klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar OPG serum berhubungan dengan kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan TIM karotis, penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa OPG berpotensi menjadi biomarker terjadinya kalsifikasi vaskular.¹⁵

6.3 Sensitivitas, Spesifisitas dan Nilai Duga Pemeriksaan OPG

Pada pemeriksaan OPG didapatkan nilai spesifisitas dan nilai duga positif yang tinggi, yaitu sebesar 90,5 % and 84 %, namun menunjukkan nilai sensitivitas dan nilai duga negatif yang rendah, yaitu sebesar 61,2 % dan 50 %. Nilai spesifisitas pemeriksaan OPG pada penelitian ini tidak jauh berbeda dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk terhadap 510 subyek pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi. Pada penelitian tersebut

didapatkan hasil bahwa pemeriksaan OPG mempunyai sensitivitas 74 % dan spesifisitas 91 %. Adanya perbedaan sensitivitas pemeriksaan OPG pada kedua penelitian tersebut dapat disebabkan oleh penggunaan reagen yang berbeda dan jumlah sampel yang berbeda.⁸

6.4 Nilai Tambah OPG dalam Mendeteksi Penebalan TIM karotis

Pada model analisis tanpa OPG didapatkan nilai AUC sebesar 0,937 (0,866 – 1,008). Penambahan pemeriksaan OPG meningkatkan kemampuan diskriminasi dengan nilai AUC sebesar 0,960 (0,911 – 1,009). Perhitungan AUC merupakan salah satu sisi kurva Gauss dan merupakan kombinasi atau tawar-menawar dari pengukuran sensitivitas dan spesifisitas. Nilai AUC berkisar antara 0 – 1 dan semakin mendekati nilai 1 maka semakin baik interpretasinya.

Pada penelitian ini, penambahan nilai prediksi OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis hanya sebesar 2,3 %. Pada penilaian *cost-effectiveness*, variabel-variabel prediktor yang digunakan untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah lama menderita DM, hipertensi dan dislipidemia.

6.5 Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan suatu penelitian diagnostik untuk menentukan faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III-V dan tidak merokok sehingga terapi agresif dapat diberikan sejak dini. Pada penelitian ini juga ditentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif, serta nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2. Penelitian diagnostik yang bertujuan untuk menentukan nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG belum pernah dilakukan sebelumnya.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah subyek penelitian lebih sedikit dibandingkan dengan perhitungan besar sampel sehingga hasil penelitian yang didapatkan harus diinterpretasikan dengan hati-hati, variabel lama menderita DM sulit ditentukan secara tepat dan penelitian ini hanya menilai lima faktor determinan dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2. Beberapa faktor determinan lain yang berhubungan dengan penebalan TIM karotis tidak diikutsertakan dalam penilaian, antara lain lama menderita hipertensi, lama menderita dislipidemia, kadar asam urat, CRP/hs-CRP, homosistein dan

kadar eNO (*endothelin nitrit oxide*) karena adanya keterbatasan fasilitas, dana dan waktu. Keterbatasan lainnya dari penelitian ini adalah sampel yang diambil hanya terbatas pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok sehingga hasil penelitian ini tidak dapat digeneralisasikan pada semua pasien DM tipe 2 secara umum.

Penulis menyadari kelemahan dan keterbatasan penelitian ini sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor determinan penebalan TIM karotis lainnya pada pasien DM tipe 2 sehingga hasil penelitian dapat digeneralisasikan pada populasi DM tipe 2 secara umum.

6.6 Generalisasi Hasil Penelitian

Pada bagian akhir dari pembahasan ini akan dibahas mengenai seberapa jauh hasil penelitian ini dapat diaplikasikan pada populasi yang lebih luas. Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan cara pengambilan sampel, maka penilaian generalisasi (inferensi) dilakukan terhadap validitas interna serta validitas eksterna I dan II.

Penilaian terhadap **validitas interna** dilakukan dengan memperhatikan apakah subyek yang menyelesaikan penelitian (*actual study subjects*) dapat merepresentasikan sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subyek (*intended sample*). Pada penelitian ini, bias seleksi dan bias pengukuran sudah diperhitungkan dengan baik. Namun jumlah subyek penelitian lebih sedikit dibandingkan dengan perhitungan besar sampel. Dengan demikian, validitas interna penelitian ini dianggap tidak cukup baik.

Untuk **validitas eksterna I**, penilaian dilakukan terhadap representasi subyek yang direkrut sesuai dengan kriteria pemilihan (*intended sample*) terhadap populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III-V dan tidak merokok yang kontrol ke poliklinik Metabolik Endokrin dan poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam (IPD) RSCM. Teknik pengambilan sampel dari populasi terjangkau adalah dengan metode konsekutif (*consecutive sampling*) pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pengumpulan data dengan wawancara dan status rekam medis, pemeriksaan fisik, laboratorium, EKG dan pemeriksaan USG karotis untuk menilai ketebalan TIM karotis. Pengambilan data dilakukan

pada bulan April – Juni 2012. Berdasarkan hal tersebut, validitas eksterna I dari penelitian ini dianggap cukup baik.

Untuk **validitas eksterna II**, penilaian dilakukan secara *common sense* dan berdasarkan pengetahuan umum yang ada. Dalam hal ini, perlu dinilai apakah populasi terjangkau dari penelitian ini merupakan representasi dari populasi target. Populasi terjangkau pada penelitian ini merupakan representasi dari populasi target, yaitu pasien DM tipe 2 yang berobat ke pusat pelayanan primer. Namun subyek penelitian ini hanya terbatas pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok. Dengan demikian, hasil penelitian ini belum dapat digeneralisasikan pada populasi target sehingga validitas eksterna II dari penelitian ini dianggap tidak cukup baik.

Berdasarkan uraian di atas, generalisasi hasil penelitian ini hanya dapat dilakukan pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok. Untuk generalisasi hasil penelitian pada pasien DM tipe 2 secara umum, perlu dilakukan penelitian dengan subyek penelitian yang dapat dianggap mewakili dari populasi pasien DM tipe 2 secara umum.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia dan osteoprotegerin (OPG).
2. Pemeriksaan OPG mempunyai sensitivitas 61,2 %, spesifisitas 90,5 %, nilai duga positif 84 % dan nilai duga negatif 50 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.
3. Nilai tambah diagnostik dari pemeriksaan OPG terhadap faktor determinan lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia adalah sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.

7.2 Saran

1. Faktor determinan lama menderita DM, hipertensi dan dislipidemia disarankan dapat digunakan sebagai prediktor adanya kalsifikasi vaskular secara dini pada pasien DM tipe 2.
2. Pemeriksaan OPG belum dianjurkan untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok karena nilai tambah diagnostik dari pemeriksaan OPG hanya sebesar 2,3 %.
3. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah subyek yang lebih banyak dan penilaian semua faktor risiko penebalan TIM karotis sehingga hasil penelitian dapat digeneralisasikan pada pasien DM tipe 2 secara umum.

RINGKASAN

Kalsifikasi vaskular yang ditandai dengan penebalan tunika intima-media (TIM) karotis pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan faktor prediksi terhadap kejadian serebro-kardiovaskular. Penelitian Lavranos dkk menunjukkan bahwa prevalensi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah sebesar 70,5 %. Osteoprotegerin (OPG) yang merupakan petanda disfungsi endotel dapat digunakan sebagai prediktor terhadap penebalan TIM karotis.

Pemeriksaan ultrasonografi (USG) karotis digunakan untuk menilai ketebalan TIM karotis dengan sensitivitas 93,4 % dan spesifisitas 94 %, namun hasil USG karotis sangat tergantung pada operator, memerlukan biaya yang mahal dan waktu yang lama, alat tidak selalu tersedia dan belum dilakukan secara rutin sehingga diperlukan metode diagnostik lain yang lebih *cost effective*.

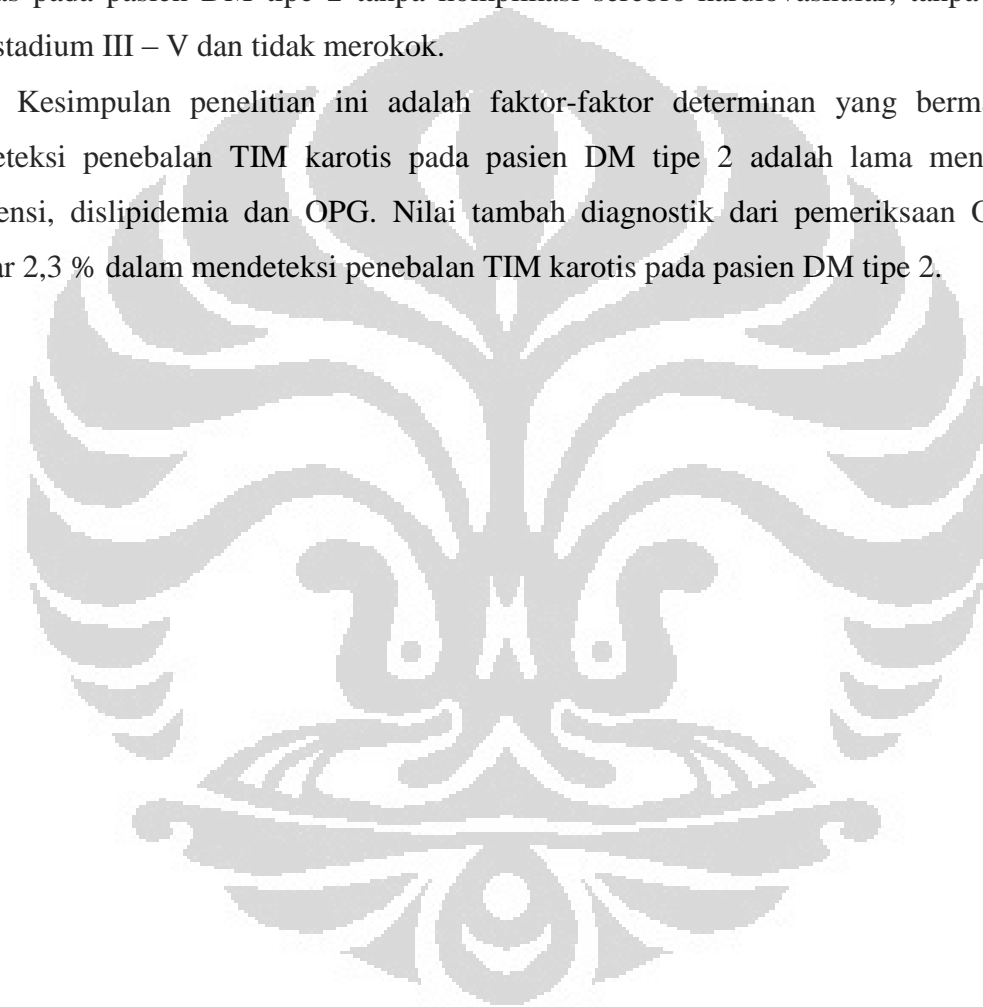
Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* berbasis penelitian diagnostik, yang bertujuan untuk menentukan faktor-faktor determinan yang bermakna dan nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan pemeriksaan USG karotis. Penelitian dilakukan di poliklinik Metabolik Endokrin dan poliklinik spesialis Ilmu Penyakit Dalam RSCM pada bulan April – Juni 2012. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 dan bersedia turut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah penyakit jantung koroner, riwayat stroke, penyakit ginjal kronik stadium III – V, infeksi akut, gagal jantung, merokok dan terdapat kondisi lokal di leher yang menyulitkan pemeriksaan USG karotis, misalnya massa, ulkus, fiksasi servikal atau subjek tidak dapat berbaring.

Jumlah subyek yang ikut serta pada penelitian ini adalah sebanyak 70 orang. Prevalensi penebalan TIM karotis pada penelitian ini adalah 70 % dan jumlah subyek dengan peningkatan OPG adalah sebanyak 45,7 %. Dari 49 subyek dengan penebalan TIM karotis, didapatkan 61,2 % subyek dengan peningkatan OPG. Pemeriksaan OPG mempunyai spesifisitas dan nilai duga positif tinggi (90,5 % dan 84 %). Nilai tambah diagnostik pemeriksaan OPG hanya sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis.

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan suatu penelitian diagnostik untuk menentukan faktor-faktor determinan yang bermakna dan nilai tambah diagnostik

pemeriksaan OPG dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III-V dan tidak merokok sehingga terapi agresif dapat diberikan sejak dini. Keterbatasan penelitian adalah jumlah subyek penelitian yang lebih sedikit dibandingkan dengan perhitungan besar sampel, beberapa faktor risiko lain yang berhubungan dengan penebalan TIM karotis tidak diikutsertakan dalam penilaian karena adanya keterbatasan fasilitas dan dana, serta sampel yang diambil hanya terbatas pada pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi serebro-kardiovaskular, tanpa komplikasi PGK stadium III – V dan tidak merokok.

Kesimpulan penelitian ini adalah faktor-faktor determinan yang bermakna untuk mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2 adalah lama menderita DM, hipertensi, dislipidemia dan OPG. Nilai tambah diagnostik dari pemeriksaan OPG adalah sebesar 2,3 % dalam mendeteksi penebalan TIM karotis pada pasien DM tipe 2.



SUMMARY

Vascular calcification measured by carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus (DM) patient is a predictor for cerebro-cardiovascular event. Lavranos et al. showed that the prevalence of increased CIMT in type 2 DM patient was 70,5 %. Osteoprotegerin (OPG) as a marker of endothelial dysfunction can be used as a predictor of increased CIMT.

Carotid ultrasonography (USG) examination can be used to measure CIMT with 93,4 % sensitivity and 94 % specificity but it has many limitations which are operator dependent, expensive and takes time, not available in many health care facility and is not a routine examination. Because of many limitations, therefore other diagnostic method that is more cost effective is needed.

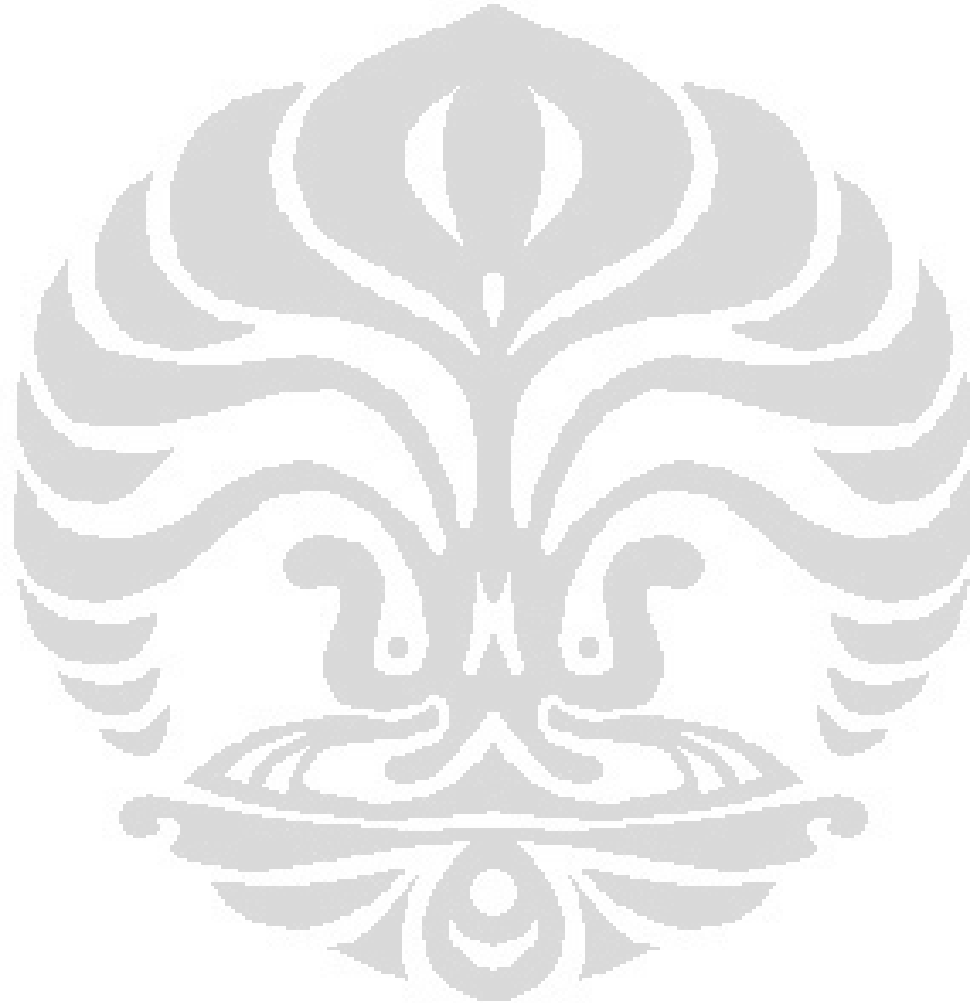
This was a cross-sectional study based on a diagnostic research to determine the significant determinant factors and the diagnostic added value of OPG to detect increased CIMT in type 2 DM patient, compared to carotid USG examination. This study was conducted in Metabolic Endocrine and Internal Medicine outpatient clinic Cipto Mangunkusumo Hospital between April and June 2012. The inclusion criterias were type 2 DM patients and agreed to be involved in the research. The exclusions criterias were coronary artery disease, stroke, chronic kidney disease (CKD) stage III – V, acute infection, heart failure, smoking and there was condition which made the carotid measurement in ineligible, such as mass, ulcer, cervical fixation or subject can't lie down in supine position.

The total subject in this study was 70 patients. The prevalence of increased CIMT in this study was 70 % and the total subject with increased OPG was 45,7 %. From 49 subject with increased CIMT, there was 61,2 % subject with increased OPG. Osteoprotegerin (OPG) measurement had high specificity and positive predictive value (90,5 % and 84 %). Diagnostic added value of OPG was only as 2,3 % to detect increased CIMT in type 2 DM patient.

The strength of this study was to determine the significant determinant factors and the diagnostic added value of OPG to detect increased CIMT in type 2 DM patient without history of cerebro-cardiovascular event, without CKD stage III – V and without smoking so the early aggressive treatment should be considered. The limitation of this study was the number of study subject was less than previously calculated for the sample size, we didn't evaluate other

risk factors that were associated with increased CIMT because of the limitation of facility and expenses, and the sample in this study was limited only to type 2 DM patients without history of cerebro-cardiovascular complication, without CKD stage III – V and without smoking.

The conclusions of this study was the significant determinant factors for detection of increased CIMT in type 2 DM patient were duration of DM, hypertension, dyslipidemia and OPG. The diagnostic added value of OPG was 2,3 % to detect increased CIMT in type 2 DM patient.



DAFTAR PUSTAKA

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York : McGraw Hill. Med Pub Div. 2008. p.2275-304.
2. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13.087 patients. *Diabetologia*. 2009;52(1):65-73.
3. Ishimura E, Okuno S, Taniwaki H, Kizu A, Tsuchida T, Shioi A, et al. Different risk factors for vascular calcification in end-stage renal disease between diabetics and nondiabetics : The respective importance of glycemic and phosphate control. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31:10-5.
4. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes : prospective evaluation of the combined use of coronary calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713-21.
5. Maffei E, Seitun S, Nieman, Martini C, Cuaricci AI, Tedeschi C. Assessment of coronary artery disease and calcified coronary plaque burden by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus. *Eur Radiol*. 2011;21: 944-53.
6. Lavranos G, Stylianou A, Hatziyianni A, Christodoulides T, Savva I, Olymbios G. Association of carotid intima media thickness with the presence of nephropathy in patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2011;6:137.
7. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Seminars in Dialysis*. 2007;20:103-9.
8. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1850-7.
9. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study : design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-76.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness-A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
11. Lorenz MW, Kegler SV, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range : Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.
12. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. *Cardiovas Drugs Ther*. 2002;16:341-51.
13. Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Seminars in Dialysis*. 2007;20:129-31.
14. Mesquita M, Demulder A, Damry N, Melot C, Wittersheim E, Willems D, et al. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(3):339-46.

15. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, Katz N, Barth PJ, Maisch B, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2004;89(8):4104-12.
16. Campenhout AV, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;204:321-9.
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
18. Afzali B, Goldsmith DJ. Vascular calcification in chronic kidney disease. In : www.uptodate.com. June 3, 2010.
19. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends in Molecular Medicine*. 2009;15:405-16.
20. Freedman BI, Langefels CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, et al. Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;6:2156-61.
21. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial Transplant*. 2003;18:1731-40.
22. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Bevilacqua M. Calcium Deposition and Associated Chronic Diseases (Atherosclerosis, Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis, and Others). *Rheum Dis Clin N Am*. 2006;32:413-26.
23. Shioi A. Renal Osteopathy Society : Disorders of Bone and Mineral Metabolism and Vascular Calcification. *Ther Apher Dial*. 2006;10:22-6.
24. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular Calcification Mechanisms and Clinical Ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1161-70.
25. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO and redox stress. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2(1):1-10.
26. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7:528-36.
27. Gahmber CG, Tolyanen M, Kotoyuori P. Leucocyte adhesion-structure and function of human leukocyte beta2-integrins and their cellular ligands. *Eur J Biochem*. 1997;245(2):215-32.
28. Stevens RL, Colombo M, Gonzales JJ, Hollander W, Schmid K, The glycosaminoglycans of the human artery and their changes in atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1976;58:470-81.
29. KomosinskaVK, Olczyk K, Kozma EM, Olczyk P, Wosowski G, Winsz SK. Alteration of glycosaminoglycan metabolism in the development of diabetic complications in relation to metabolic control. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(9):924-9.
30. Wasty F, Alavi MZ, Moore S. Distribution of glycosaminoglycan in the intima of human aortas : changes in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993;36(4):316-22.
31. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *AJP-Endocrinol Metab*. 2004;286:686-96.

32. Edmons ME. Medial arterial calcifications and diabetes mellitus. *Z Kardiol.* 2000;89: 101-4.
33. Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, Langefeld CD, Freedman BI, Rich SS. Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;50:861-6.
34. Shao JS, Jun Cai, Towler DA. Molecular Mechanisms of Vascular Calcification : Lessons Learned From The Aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1423-30.
35. K/DOQI Work Group. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1-201.
36. Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, et al. Determinants of Progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes : Role of Glycemic Control and Inflammatory/Vascular Calcification Markers. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2218-25.
37. Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28:2176-80.
38. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1992;15: 1290-4.
39. Kurktschiev TST, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, et al. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(2):333-8.
40. Chu ZG, Yang ZG, Dong ZH, Zhu ZY, Peng LQ, Shao H, et al. Characteristic of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients : evaluation with CT angiography. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:1-8.
41. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol.* 2004;164(4):509-14.
42. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Endothelial cell dysfunction, medial arterial calcification and osteoprotegerin in diabetes. *The British journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2010;10(2):71-7.
43. Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3(1):28-32.
44. Agarwal AK, Gupta PK, Singla S, Garg U, Prasad A, Yadav R. Carotid intimomedial thickness in type 2 diabetic patients and its correlation with coronary risk factors. *J Assoc Physicians India.* 2008;56:581-6.
45. Liu YP, Zhan WW, Zhang YF, Chen YH, Lin YY, Zhu Y, et al. Carotid intima-media thickness and stiffness in relation to type 2 diabetes in Chinese. *Endocr.* 2007;31: 289-93.
46. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis : The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103: 919-25.
47. Viswanathan V, Snehalatha C, Mohan RS, Nair BM, Ramachandran A. Increased carotid intimal media thickness precedes albuminuria in South Indian type 2 diabetic subjects. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2003;3:146-9.

48. Schalkwijk CG, Stehouwer CAD. Vascular complications in diabetes mellitus : the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005;109:143-59.
49. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol*. 2002;155(1):38-47.
50. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke*. 2004;35(9):2150-4.
51. Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration : search for the mechanism of vascular calcification and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1739-43.
52. Hayden MR, Tyagi SC. Isolated low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) : implications of global risk reduction. Case report and systemic scientific review. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4(1):1-9.
53. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto K, et al. Carotid intima media thickness in Japanese type 2 diabetics subjects : predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*. 2000;23:1310-15.
54. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;24:1308-38.
55. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:213-16.
56. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes ? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:725-8.
57. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1241-8.
58. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:443-58.
59. Chen NX, Moe SM. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif*. 2005;23(1):64-71.
60. Shahrzad OS, Alaei A, Saedi D. Carotid intima-media thickness in maintenance hemodialysis patients. *IJKD*. 2011;5:169-74.
61. Nybo M, Rasmussen LM. The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular disease : a systematic literature review. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159:603-8.
62. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:75-81.
63. Mazzini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *European Journal of Radiology*. 2006;57:384-9.
64. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand : clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6323-31.

65. Olesen P, Ledet T & Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin : increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . *Diabetologia*. 2005;48:561-8.
66. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997;157:1413-8.
67. Kopp CB, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French Women. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1991;11:966-72.
68. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators. Stroke*. 1994;25(1):66-73.
69. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139(12):1164-79.
70. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city – The Suita Study. *Stroke*. 1997;28(3):518-25.
71. Ferrieres J, Elias A, Ruidavets JB, Cantet C, Bongard V, Fauvel J, et al. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J Hypertens*. 1999;17(6):743-8.
72. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age – The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
73. Van der Meer IM, Iglesias DSA, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree : The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2374-9.
74. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, et al. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res*. 2007;30(11):1035-41.
75. Morena M, Dupuy AM, Jaussent I, Vernhet H, Gahide G, Klouche K, et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3389-97.
76. Clancy P, Oliver L, Jayalath R, Buttner P, Golledge J. Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2574-6.
77. Moran CS, McCann M, Karan M, et al. Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. *Circulation*. 2005;111:3119-25.
78. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(3):1024-8.

79. Abedin M, Omland T, Uelan T, Khera A, Aukrust P, Murphy SA, et al. Relation of Osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2007;99:513-8.
80. Speer G, Fekete BC, Othmane THE, Szabo T, Egresits J, Fodor E, et al. Serum osteoprotegerin level, carotid-femoral pulse wave velocity and cardiovascular survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3256-62.
81. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, Jorgensen L, et al. Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population – the Tromso Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8: 2133-9.
82. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109:2175-80.
83. Isildak SM, Barak A, Yesilkaya Y, Akata D, Gurlek OA. Carotid intima media thickness and serum osteoprotegerin and RANKL levels in diabetic and prediabetic patients. *Endocrine Abstracts.* 2009;20:361.
84. Lusic AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233-41.
85. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney International.* 2003;64:263-71.
86. Touboul TJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23: 75-80.
87. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis : a systematic review and metaanalysis. *J Vasc Surg.* 2005;41(6):962-72.
88. Baroncini LAV, Oliveira AD, Vidal EA, Franca GJ, Stahlke, Alessi A, et al. Carotid plaque/intima-media thickness assessment in routine practice. *Medscape.* 2008.
89. Lim TK, Kooner J. Normal value of carotid intima media thickness-a surrogate marker of atherosclerosis : quantitative assessment by B mode ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:1-4.
90. Howard G, Sharrett AR, Heis G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-media thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke.* 1993;24:1297-304.
91. Maarifat NN. Ketebalan kompleks intima media arteri karotis komunis pada kelompok khusus usia 20-30 tahun di bagian radiologi FKUI RSCM. [Tesis]. Jakarta: Bagian Radiologi FKUI-RSCM; 2005.
92. Hansa G, Bhargava K, Bansal M, Tandon S, Kasliwal RR. Carotid intima-media thickness and coronary artery disease : an Indian Perspective. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2003;11:217-21.
93. Human osteoprotegerin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). BioVendor Laboratory Medicine, Inc. Diunduh dari : <http://www.biovendor.com>. Juli 2012.
94. Mulya E. Gambaran ketebalan tunika intima media arteri karotis penyandang DM tipe 2 di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM. [Tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI; 2007.

95. Onge EL, Motycka CA, Miller SA. A review of cardiovascular risks associated with medications used to treat type 2 diabetes mellitus. *Pharmacy and Therapeutics*. 2009; 34(7):368-78.
96. Zheng L, Hodis HN, Buchanan TA, Li Y, Mack WJ. Effect of antihypertensive therapy on progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):956-60.
97. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Stroke*. 2001;32(7):1539-45.
98. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes : the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25): 2198-205.
99. Heiss G. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations association with cardiovascular risk factor in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1997; 134:250-6.
100. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med*. 2006;23(6):609-16.
101. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(7):855-60.
102. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji DW, Tjokroprawiro A. The DiabCare Asia 2008 study - Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Med J Indones*. 2010;19:235-44.
103. Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effect of pioglitazone on serum concentrations of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):69-74.
104. Nellemann B, Gormsen LC, Dollerup J, Schmitz O, Mogensen CE, Rasmussen LM, et al. Simvastatin reduces plasma osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3122-4112.
105. Jono S, Ikari Y, Shioi A. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106:1192-4.
106. Semb AG, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and risk for coronary events : a nested case-control approach in the prospective EPIC-norfolk population study 1993 – 2003. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:975-80.

Lampiran 1

LEMBAR DATA PENELITIAN

“Faktor-Faktor Determinan dan Nilai Tambah Osteoprotegerin (OPG) dalam Mendeteksi Penebalan Tunika Intima-Media (TIM) Karotis pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe 2”

No/Tanggal : /

I. Identitas

No. Rekam Medis RSCM :
 Nama : Pekerjaan :
 Jenis Kelamin : Alamat :
 Tgl lahir/usia : Telp/HP :
 Lama menderita DM :

II. Anamnesis

1. Riwayat hipertensi : ya/tidak Tanggal diagnosis hipertensi :
2. Dislipidemia : ya/tidak
3. Terapi insulin : ya/tidak, jenis : , lama terapi :
4. Terapi OHO : ya/tidak, jenis : , lama terapi :
5. Terapi hipertensi : ya/tidak, jenis : , lama terapi :
6. Terapi statin : ya/tidak, jenis : , lama terapi :
7. Terapi antiplatelet : ya/tidak, jenis : , lama terapi :

III. Pemeriksaan Fisik

TD : mmHg, Nadi : x/mnt, Suhu : °C, P : x/mnt
 TB : cm, BB : kg, IMT : kg/m²

IV. Pemeriksaan Penunjang

HbA1c : LDL : Ureum/kreatinin : UL :
 OPG : Kolesterol total/HDL/trigliserida :

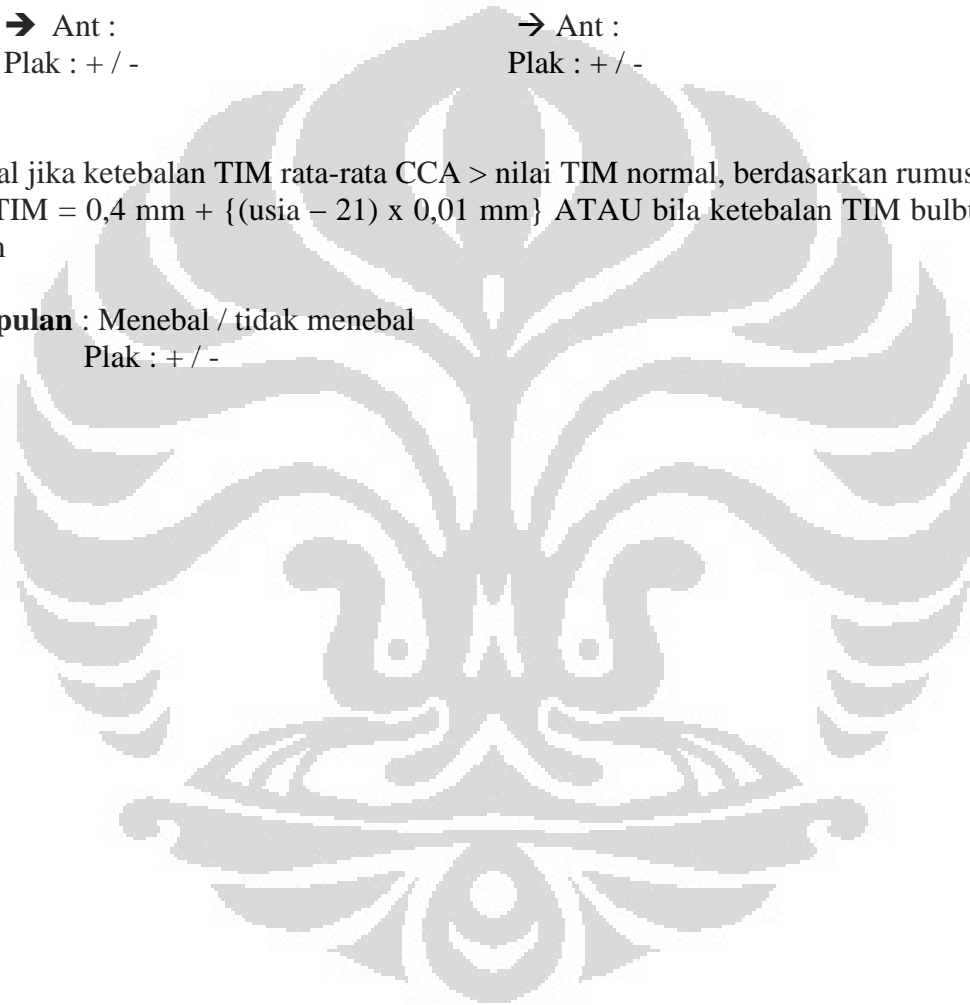
USG karotis :

- | | |
|-----------|-----------|
| 1) LCCA : | 3) RCCA : |
| → Prox : | → Prox : |
| - Obl : | - Obl : |
| - Lat : | - Lat : |
| - Ant : | - Ant : |
| → Mid : | → Mid : |

- | | |
|------------------|-------------------|
| - Obl : | - Obl : |
| - Lat : | - Lat : |
| - Ant : | - Ant : |
| → Dist : | → Dist : |
| - Obl : | - Obl : |
| - Lat : | - Lat : |
| - Ant : | - Ant : |
| 2) Bulbus kiri : | 4) Bulbus kanan : |
| → Obl : | → Obl : |
| → Lat : | → Lat : |
| → Ant : | → Ant : |
| Plak : +/- | Plak : +/- |

Menebal jika ketebalan TIM rata-rata CCA > nilai TIM normal, berdasarkan rumus :
 Tebal TIM = 0,4 mm + {(usia - 21) x 0,01 mm} ATAU bila ketebalan TIM bulbus karotis > 0,8 mm

Kesimpulan : Menebal / tidak menebal
 Plak : +/-



Lampiran 2

Penjelasan Partisipasi dalam Penelitian

“Faktor-Faktor Determinan dan Nilai Tambah Osteoprotegerin (OPG) dalam Mendeteksi Penebalan Tunika Intima-Media (TIM) Karotis pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe 2”

Bapak/ibu yang terhormat,

Divisi Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM akan mengadakan penelitian pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mengenai deteksi kalsifikasi vaskular (pengapuran pembuluh darah) dengan menilai ketebalan pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor-faktor determinan dan mengetahui peranan osteoprotegerin (OPG) dalam mendeteksi kalsifikasi vaskular pada pasien DM tipe 2. Hal tersebut penting untuk mendeteksi pasien DM tipe 2 yang berisiko tinggi terhadap kejadian serebro-kardiovaskular (penyakit jantung dan stroke).

Demi terlaksananya penelitian ini kami mengharapkan kesediaan bapak/ibu sebagai pasien yang memenuhi kriteria penelitian untuk kami sertakan sebagai subyek penelitian ini.

Beberapa hal yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah :

1. Wawancara singkat mengenai identitas, penyakit yang diderita (penyakit darah tinggi, kencing manis/DM, kolesterol tinggi/dislipidemia), obat-obatan yang digunakan dan lama menderita DM.
2. Pemeriksaan fisik : tekanan darah, pengukuran berat badan dan tinggi badan.
3. Pemeriksaan laboratorium : HbA1C, kreatinin, profil lipid jika data laboratorium > 3 bulan.
4. Pemeriksaan EKG.
5. Pemeriksaan kadar Osteoprotegerin (OPG) di laboratorium Makmal Terpadu Imunoendokrinologi RSCM.
6. Pemeriksaan USG karotis di Poliklinik Kardiologi RSCM.
7. Pasien yang ikut serta dalam penelitian ini akan diberitahukan hasil pemeriksaan laboratorium dan USG karotis yang telah dilakukan.

Pemeriksaan laboratorium, EKG dan USG karotis yang dilakukan merupakan pemeriksaan rutin dan tidak didapatkan efek samping.

Demikian penjelasan ini, kami berharap kesediaan bapak/ibu untuk turut serta di dalam penelitian ini. Untuk itu kami mengucapkan banyak terima kasih. Bila masih ada hal yang belum jelas dan untuk keterangan lebih lanjut dapat menghubungi :

Dr. Shirly Elisa Tedjasaputra
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM
No.Telp : 0818616172

Lampiran 3

SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

“Faktor-Faktor Determinan dan Nilai Tambah Osteoprotegerin (OPG) dalam Mendeteksi Penebalan Tunika Intima-Media (TIM) Karotis pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe 2”

No. Penelitian :

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

No. Telepon :

Setelah membaca, mendengar dan memahami penjelasan lengkap mengenai tujuan dan manfaat penelitian ini, maka saya menyatakan secara sukarela bersedia mengikuti prosedur penelitian dari awal hingga selesai.

Jika saya tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian maka saya dapat berhenti untuk berpartisipasi tanpa sanksi apapun.

Demikian surat pernyataan ini dibuat agar dapat dipergunakan dengan semestinya.

Jakarta,

2012

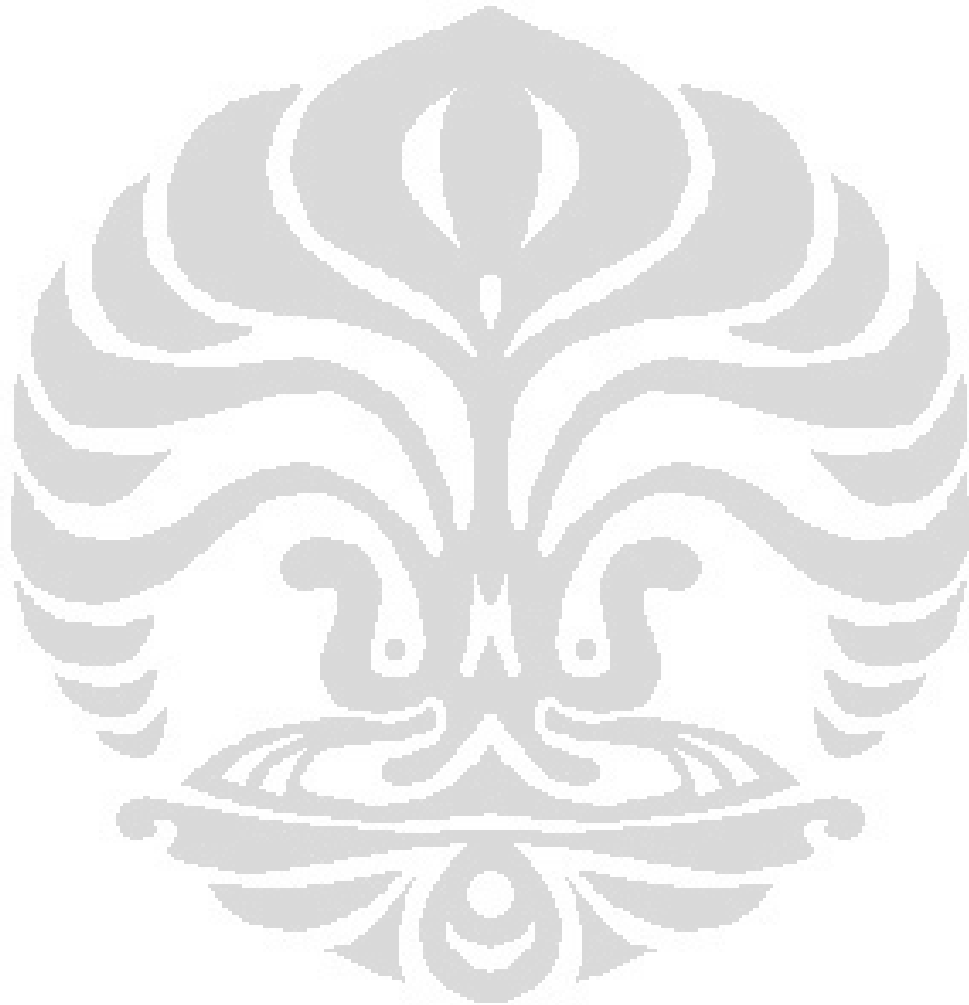
Saksi

Peserta penelitian

() ()

Peneliti

(dr. Shirly Elisa T)





UNIVERSITAS INDONESIA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor : 12/PT02.FK/ETIK/2012

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

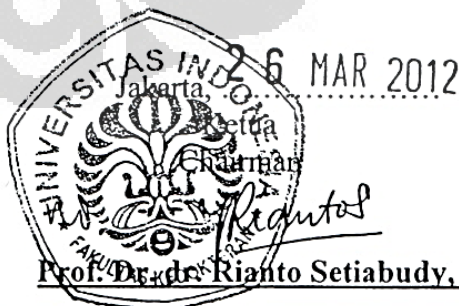
The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Peranan Osteoprotegerin Sebagai Prediktor Diagnostik Kalsifikasi Vaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2”.

Peneliti Utama : dr. Shirly Elisa Tedjasaputra
Principal Investigator

Nama Institusi : Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
And approved the above-mentioned protocol.



*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*