

HUBUNGAN ANTARA DISLIPIDEMIA DENGAN STATUS PENYAKIT ARTERI PERIFER (PAP) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL SEDANG

Eka Aryani¹, K Heri Nugroho HS.², Ani Margawati³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 024-76928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit arteri perifer adalah gangguan suplai darah ke ekstremitas atas atau bawah karena obstruksi yang disebabkan aterosklerosis. Pasien PAP memiliki risiko yang lebih besar terhadap kematian akibat stroke, infark miokard dan serangan jantung. Diabetes melitus dan dislipidemia merupakan faktor risiko PAP yang sering ditemukan. Belum terdapat penelitian mengenai hubungan dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe II terkontrol sedang.

Tujuan: Membuktikan hubungan antara dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe II terkontrol sedang.

Metode: Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang menggunakan cara *consecutive sampling*. Diperoleh 30 subjek dengan DM tipe II terkontrol sedang, 21 subjek dislipidemia, 9 subjek tanpa dislipidemia dalam rentang usia 46-71 tahun. Penelitian ini menggunakan data primer dan sekunder. Status PAP ditentukan dengan pemeriksaan *Ankle Brachial Index* (ABI) menggunakan stetoskop saat istirahat dan *post exercise* jika diperlukan. Uji statistik dilakukan menggunakan uji *Chi-Square*, uji *independent t test* dan uji regresi logistik.

Hasil: Didapatkan 12 subjek dengan PAP positif (40%). Uji *chi-square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara status dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe II terkontrol sedang ($p < 0,025$). Uji *independent t test* menunjukkan terdapat perbedaan antara kadar *total cholesterol*, LDL, HDL, dan trigliserid pada subjek dengan PAP positif dan negatif. Mayoritas subjek mengkonsumsi obat DM secara teratur dan beberapa subjek menderita hipertensi.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara dislipidemia dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang.

Kata kunci: diabetes melitus, dislipidemia, penyakit arteri perifer

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN DYSLIPIDEMIA AND PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE (PAD) STATUS IN PATIENTS WITH MODERATE GLYCEMIC CONTROL TYPE II DIABETES MELLITUS

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is a disorder of the blood supply in the extremities due to obstruction caused by atherosclerosis. Patients with PAD have a greater risk of death from stroke, myocardial infarction and heart attacks. Diabetes mellitus and dyslipidemia are risk factors that are common in PAD. There has been no research on the correlation between dyslipidemia and PAD status in patients with moderate glycemic control type II DM.

Objective: To analyze the correlation between dyslipidemia and PAD status in patients with moderate glycemic control type II DM.

Methods: This study was an observational analytic research with cross sectional design used consecutive sampling method. There were 30 subjects with moderate glycemic control type II DM, 21 subjects with dyslipidemia, 9 subjects without dyslipidemia at ages ranging from 46 to 71 years. This study used primary and secondary data. PAD status was determined by examining Ankle Brachial Index (ABI) used a stethoscope at rest and post exercise if necessary. Statistical test used Chi-Square test, independent t test and logistic regression.

Results: There were 12 subjects with PAD (40%). Chi-square test showed there was a significant correlation between the status of dyslipidemia with PAD status in patients with moderate glycemic control type II DM ($p < 0.025$). The independent t test showed there was a significant difference between the levels of total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides in subjects with positive and negative PAD. The majority of subjects taking diabetic therapy regularly and some subjects also have hypertension.

Conclusion: There was a significant correlation between dyslipidemia with PAD status in patients with moderate glycemic control type II DM.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipidemia, peripheral arterial disease

PENDAHULUAN

Penyakit arteri perifer adalah gangguan suplai darah ke ekstremitas atas atau bawah karena obstruksi. Mayoritas obstruksi disebabkan oleh aterosklerosis, namun dapat juga disebabkan oleh trombosis, emboli, vaskulitis, atau displasia fibromuskuler.¹ Lokasi yang sering terkena 80-90% arteri femoralis dan poplitea.² Pasien dengan status PAP dapat tanpa gejala atau dengan gejala seperti klaudikasio, nyeri saat istirahat, ulserasi, atau gangren.³ Pemeriksaan ABI merupakan pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan oleh *American Heart Association* (AHA) sebagai alat diagnosis utama PAP.⁴

Penyakit arteri perifer adalah manifestasi dari aterosklerosis di arteri ekstremitas inferior dan merupakan marker dari penyakit aterotrombotik pada pembuluh darah di tempat lainnya seperti arteri koroner, arteri serebral, arteri renalis.⁵ Pasien PAP kemungkinan mengalami masalah amputasi anggota tubuh dan memiliki risiko yang lebih besar terhadap kematian akibat stroke, infark miokard dan serangan jantung.^{5, 6, 7}

Pada penelitian yang dilakukan oleh Selvin dan Erlinger tentang prevalensi dan faktor risiko PAP menjelaskan bahwa faktor risiko yang signifikan adalah status merokok, diabetes, penyakit kardiovaskuler, hipertensi, hiperkolesterolemia dan fungsi ginjal yang menurun.⁸ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Norgren L dkk masih terdapat faktor risiko lain seperti ras, jenis kelamin, usia, hiperviskositas, dan *chronic renal insufficiency*.⁹ Selain itu,

perubahan gaya hidup dan pengobatan dari penyakit yang merupakan faktor risiko PAP seperti DM, dislipidemia, dan hipertensi dapat menghentikan aterosklerosis atau bahkan membalikkan perkembangannya.¹⁰

Saat ini, diperkirakan lebih dari 202 juta orang di dunia menderita PAP.¹¹ Prevalensi PAP di Indonesia adalah 9,7%, hasil ini didapatkan dari penelitian *A Global Atherothrombosis Assessment (AGATHA)* oleh *American Society of Cardiology* tahun 2006.¹² Data prevalensi PAP lainnya dari penelitian oleh *Peripheral Arterial Disease - Screening and Evaluation of diabetic patients in Asian Regions Characterized by High risk factors (PAD-SEARCH)*, diantara satu juta orang Indonesia, didapatkan 13.807 menderita PAP.¹³

Risiko aterosklerosis meningkat pada individu dengan diabetes.^{3,14} Indonesia kini telah menduduki peringkat keempat jumlah penyandang DM terbanyak.¹⁵ Pada penelitian PAP pada pasien DMT2 yang dilakukan oleh Steven P. Marso, PAP dua kali lebih sering terjadi pada pasien diabetes dibandingkan individu tanpa diabetes. DM merupakan faktor risiko independen terhadap PAP dan penyakit kardiovaskuler.¹⁴ Menurut *prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD)*, 20,1% pasien ≥ 40 tahun dengan diabetes menunjukkan gejala PAP. Namun, mengingat bahwa sejumlah besar pasien PAP tidak menunjukkan gejala, diasumsikan bahwa lebih banyak subjek dengan diabetes yang juga menderita PAP.³ Pada penelitian ini subjek penelitian adalah pasien DMT2 terkontrol sedang karena diharapkan pasien-pasien ini dapat lebih waspada terhadap PAP sehingga dapat mencegah meningkatnya prevalensi PAP. Selain itu, pada pasien DMT2 dengan kontrol buruk dikhawatirkan telah terjadi kondisi-kondisi dimana sulit dan memerlukan penanganan khusus atau etika khusus dalam pengukuran ABI untuk mendiagnosis PAP.

Faktor risiko aterosklerosis selain DMT2 adalah dislipidemia.¹⁶ dislipidemia menyebabkan terbentuknya aterosklerosis.¹ Penelitian yang telah dilakukan oleh Vera Bittner pada *Journal of the American College of Cardiology* menunjukkan bahwa perbedaan kadar lipoprotein dan fraksi lipid berperan penting dalam risiko penyakit jantung koroner (PJK) karena aterosklerosis.¹⁷ Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total >200 mg/dL adalah 39,8%.¹⁸ Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara dislipidemia dengan status penyakit arteri perifer pada pasien DMT2 terkontrol sedang, karena pasien DMT2 banyak ditemukan di Indonesia dan sering didiagnosis dengan dislipidemia.¹⁹

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di bagian rekam medik RSUD Kardinah Tegal dan rumah pasien mulai 11 Maret 2016 sampai 22 Mei 2016. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu semua pasien yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria akan diikuti dalam penelitian. Kriteria inklusi meliputi: pasien DMT2 dengan HbA1c 7-8%, berusia >30 tahun. Kriteria eksklusi meliputi: ada luka/ cacat pada lokasi pengukuran tekanan darah, tromboflebitis atau edema pada ekstremitas dan menderita *chronic renal insufficiency*.

Variabel bebas adalah dislipidemia. Variabel terikat adalah status PAP pasien DMT2 terkontrol sedang. Data dislipidemia, status DMT2 terkontrol sedang dan status hipertensi diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap dan rawat jalan RSUD Kardinah Tegal. Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi didatangi rumahnya, diberikan penjelasan, dimintai persetujuan mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Selanjutnya dilakukan wawancara mengenai kebiasaan merokok, obat-obat yang dikonsumsi dan dilanjutkan dengan pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI) untuk mendapatkan data status PAP.

Hasil disajikan dalam bentuk tabel. Analisis data dilakukan menggunakan program komputer. Uji independent t test dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total, LDL dan HDL antara pasien dengan PAP dan tidak PAP sedangkan trigliserid berdistribusi tidak normal sehingga dilakukan uji mann whitney. Hubungan status dislipidemia, jumlah komponen lipid yang abnormal dan variabel perancu dengan status PAP diuji menggunakan uji Chi-square. Variabel usia dan jenis komponen lipid yang abnormal menggunakan uji mann whitney. Nilai p dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 30 pasien DM tipe II yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi penelitian dengan subjek dislipidemia 21 orang (70%), subjek tidak dislipidemia 9 orang (30%). Dengan rata-rata masing-masing kadar komponen dislipidemia adalah kolesterol total $191,57 \pm 46,93$ mg/dl, LDL $122,95 \pm 34,24$ mg/dl, HDL $29,05 \pm 8,79$ mg/dl dan trigliserid dengan rentang 60-653 mg/dl. Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Subjek penelitian berjumlah 30 orang yang terdiri dari subjek berjenis kelamin pria 17 orang (56,7%) dan wanita 13 orang (43,3%). Subjek berusia 46-71 tahun. Rerata usia pasien yang diikuti dalam penelitian ini adalah 59,17 tahun (SB=7,25). Subjek yang tidak merokok berjumlah 16 orang (53,3%), subjek yang merokok aktif 6 orang (20%), subjek yang merupakan mantan perokok berat yang merokok 10-15 batang per hari 3 orang (10%) dan subjek yang menjadi perokok pasif 5 orang (16,7%) dengan rata-rata perhari terpapar 10-15 batang. Subjek yang menderita hipertensi sebanyak 13 orang (43,3%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Karakteristik | n | % | Rerata ± SB | Median (Min-Maks) |
|----------------------------|----------|----------|--------------------|------------------------------|
| Status Dislipidemia | | | | |
| Ya | 21 | 70 | | |
| Tidak | 9 | 30 | | |
| <i>Total</i> | 30 | 100 | | |
| Dislipidemia | | | | |
| Kolesterol total | | | 191,57±46,93 | 186,0 (119-277) |
| LDL | | | 122,95±34,24 | 121,0 (70-191) |
| HDL | | | 29,05±8,79 | 32,0 (9-40) |
| Trigliserid | | | 230,33±127,45 | 236 (60-653) |
| Jenis Kelamin | | | | |
| Laki-laki | 17 | 56,7 | | |
| Perempuan | 13 | 43,3 | | |
| <i>Total</i> | 30 | 100 | | |
| Usia | | | 59,17 ± 7,25 | 58,50 (46 – 71) |
| 41-50 | 4 | 13,3 | | |
| 51-60 | 12 | 40,0 | | |
| 61-70 | 13 | 43,4 | | |
| 71-80 | 1 | 3,3 | | |
| <i>Total</i> | 30 | 100 | | |
| Status Merokok | | | | |
| Perokok aktif | 6 | 20,0 | | |
| Perokok pasif | 5 | 16,7 | | |
| Mantan perokok | 3 | 10,0 | | |
| Tidak pernah merokok | 16 | 53,3 | | |

| | | | | |
|--------------------------------|----|------|--|--|
| <i>Total</i> | 30 | 100 | | |
| Status Hipertensi | | | | |
| Ya | 13 | 43,3 | | |
| Tidak | 17 | 56,7 | | |
| <i>Total</i> | 30 | 100 | | |
| Penyakit Aterosklerosis | | | | |
| Lain | 5 | 16,6 | | |
| Stroke | 2 | 6,6 | | |
| PJK | 7 | 23,3 | | |
| <i>Total</i> | | | | |

Dari 30 subjek penelitian didapatkan 12 orang (40%) dengan PAP positif yaitu dengan nilai ABI $\leq 0,90$. Terdapat 10 orang yang langsung dapat diketahui bahwa ia berstatus PAP dan 2 orang yang perlu dilakukan post exercise ABI. Berdasarkan data nilai ABI seluruh subjek, tidak didapatkan subjek dengan nilai ABI $> 1,30$

Pada subjek penelitian ini didapatkan 21 orang dengan dislipidemia dan 9 orang tidak dislipidemia. Semua subjek yang tidak dislipidemia tidak memiliki PAP. Pada penelitian ini didapatkan 12 orang positif PAP (40,0%) dan 18 orang normal (60%). Berdasarkan hasil uji Pearson *chi-square* status dislipidemia dengan status PAP diperoleh nilai $p=0,004$, yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara status dislipidemia dengan status PAP.

Tabel 2. Hasil uji Pearson *chi-square* status dislipidemia dengan status PAP

| Status Dislipidemia | Status PAP | | p |
|---------------------|------------|---------|-------|
| | Ya | Tidak | |
| Ya | 12 (40%) | 9 (30%) | 0,004 |
| Tidak | 0 | 9 (30%) | |

Pada 21 subjek dengan dislipidemia dilakukan analisis lebih lanjut untuk mengetahui hubungan masing-masing komponen dengan status PAP. Pada uji normalitas didapatkan *total cholesterol* (TC), LDL dan HDL berdistribusi normal sedangkan trigliserid berdistribusi tidak normal. Selanjutnya dilakukan uji t tidak berpasangan pada *total cholesterol*, LDL dan HDL, sedangkan untuk trigliserid digunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui hubungan tiap komponen lipid dengan status PAP.

Tabel 3. Hubungan komponen dislipidemia dengan status PAP

| Variabel | Status PAP | | p |
|------------------|----------------|----------------|---------------------|
| | Ya | Tidak | |
| Kolesterol total | 212,0 ± 45,8 | 164,33 ± 34,08 | 0,017* [§] |
| LDL | 136,83 ± 31,01 | 104,44 ± 30,56 | 0,028* [§] |
| HDL | 25,58 ± 9,55 | 33,67 ± 5,07 | 0,023* [§] |
| Trigliserida | 114– 653 | 60 – 264 | 0,039* [‡] |

Keterangan : * Signifikan p < 0,05; [§] Independent t; [‡] Mann Whitney

Penelitian ini menemukan adanya perbedaan yang bermakna antara kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserid dengan status PAP. Pasien dengan PAP positif memiliki rerata kadar kolesterol total 212,0 (SB= 45,8); rerata kadar LDL 136,83 (SB=31,01); rerata kadar HDL 25,58 (SB=9,55); dan kadar trigliserid dengan rentang 114-653. Pasien yang tidak terdiagnosis PAP memiliki rerata kadar kolesterol total 164,33 (SB=34,08); rerata kadar LDL 104,44 (SB=30,56); rerata kadar HDL 33,67 (SB=5,07); dan kadar trigliserid dengan rentang 60 – 264. Hal ini menunjukkan pasien dengan PAP memiliki kadar kolesterol total, LDL dan trigliserid yang lebih tinggi dibanding pasien yang tidak terdiagnosis PAP. Namun untuk kadar HDL pasien dengan PAP memiliki kadar HDL yang lebih rendah dibanding pasien yang tidak PAP. Didapatkan perbedaan kadar komponen lipid yang bermakna antara pasien dengan PAP dan tidak PAP.

Selanjutnya dilakukan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan jumlah komponen lipid yang tidak normal dengan status PAP.

Tabel 4. Hasil uji Pearson *chi-square* jumlah komponen lipid yang abnormal dengan status PAP

| Jumlah | Status PAP | | p |
|--------|------------|-----------|-------|
| | Ya | Tidak | |
| 1 | 0 | 6 (28,6%) | 0,008 |
| 2 | 9 (42,9%) | 3 (14,3%) | |
| 3 | 2 (9,5%) | 0 | |
| 4 | 1 (4,8%) | 0 | |

Didapatkan hasil hubungan yang bermakna antara jumlah komponen lipid yang abnormal dengan status PAP. Semakin banyak jumlah lipid yang abnormal semakin berhubungan dengan status PAP positif dengan nilai $p=0,008$.

Hubungan jenis komponen lipid yang abnormal dengan status PAP dapat diketahui dengan uji Mann Whitney.

Tabel 5. Hasil uji Mann Whitney jumlah komponen lipid yang abnormal dengan status PAP

| Jenis | Status PAP | | p |
|--|------------|-----------|-------|
| | Ya | Tidak | |
| HDL | 0 | 4 (19,0%) | 0,002 |
| Trigliserid | 0 | 2 (9,5%) | |
| Kolesterol total dan HDL | 1 (4,8%) | 0 | |
| LDL dan HDL | 1 (4,8%) | 0 | |
| HDL dan Trigliserid | 7 (33,3%) | 3 (14,3%) | |
| Kolesterol total, LDL, dan HDL | 2 (9,5%) | 0 | |
| Kolesterol total, LDL, HDL dan Trigliserid | 1 (4,8%) | 0 | |

Didapatkan hasil bahwa subjek dengan PAP sebagian besar (33,3%) memiliki dislipidemia dengan HDL dan trigliserid yang abnormal. Subjek yang hanya memiliki 1 komponen yang abnormal tidak terdiagnosis PAP. Setelah dilakukan uji mann whitney diketahui bahwa jenis komponen lipid yang abnormal berhubungan dengan status PAP dengan nilai $p=0,002$.

Terdapat variabel lain selain dislipidemia yang diteliti antara lain, usia, jeni kelamin, status hipertensi, status merokok, minum obat DM, obat dislipidemia, dan obat hipertensi. Dilakukan uji chi-square untuk mengetahui hubungan antara variabel perancu dengan status PAP.

Tabel 6. Hubungan variabel perancu dengan status PAP

| Variabel | Status PAP | | p | RP (95% CI) |
|--|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| | Ya n (%) | Tidak n (%) | | |
| Jenis Kelamin | | | | |
| Laki-laki | 6 (20,0) | 11 (36,7) | 0,547 | 1,57 (0,36-6,87) |
| Perempuan | 6 (20,0) | 7 (23,3) | | |
| Usia | 61,08 ± 6,30 | 57,89 ± 7,72 | 0,244 [§] | |
| Status Merokok | | | | |
| Ya | 4 (13,3) | 2 (6,7) | 0,244 | |
| Pasif | 3 (10,0) | 2 (6,7) | | |
| Mantan | 1 (3,3) | 2 (6,7) | | |
| Tidak | 4 (13,3) | 12 (40,0) | | |
| Status Hipertensi | | | | |
| Ya | 9 (30,0) | 4 (13,3) | 0,004 | 0,095 (0,017-0,529) |
| Tidak | 3 (10,0) | 14 (46,7) | | |
| Status Penyakit Aterosklerosis Lain | | | | |
| Ya | 4 (13,3) | 3 (10,0) | 0,392 | 0,40 (0,071-2,246) |
| Tidak | 8 (26,7) | 15 (50,0) | | |
| Minum Obat DM | | | | |
| Ya | 6 (20,0) | 16 (53,3) | 0,034 | 8,0 (1,252-51,14) |
| Tidak | 6 (20,0) | 2 (6,7) | | |
| Minum Obat Dislipidemia | | | | |
| Ya | 5 (23,8) | 3 (14,3) | 1,000 | 0,70 (0,116-4,232) |
| Tidak | 7 (33,3) | 6 (28,6) | | |
| Minum Obat Hipertensi | | | | |
| Ya | 5 (38,5) | 2 (15,4) | 1,000 | 0,80 (0,076-8,474) |
| Tidak | 4 (30,8) | 2 (15,4) | | |

Keterangan : [§] Independent t test

Berdasarkan hasil didapatkan variabel perancu yang signifikan adalah status hipertensi dan minum obat DM dengan nilai $p=0,004$ dan $p=0,034$. Uji multivariat regresi logistik dilakukan pada variabel status hipertensi dan minum obat DM, didapatkan variabel status hipertensi lebih berhubungan dengan status PAP dibandingkan minum obat DM.

PEMBAHASAN

Hubungan antara Dislipidemia dengan Status PAP pada Pasien Diabetes Melitus

Dalam penelitian ini, peneliti ingin melihat hubungan antara dislipidemia dengan status penyakit arteri perifer (PAP) dan hubungan antara kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserid terhadap status PAP. Diagnosis PAP dapat ditetapkan menggunakan penilaian gejala klaudikasio atau menggunakan skor ABI yang abnormal.²⁰ Pada penelitian ini diagnosis PAP ditetapkan menggunakan skor ABI.

Faktor risiko yang termasuk faktor risiko klasik PAP adalah merokok, diabetes, riwayat keluarga, hipertensi, dan hiperlipidemia.²¹ Selain faktor risiko klasik tersebut ada faktor risiko lainnya yaitu hiperhomosisteinemia, ras, jenis kelamin, usia, hiperviskositas, *chronic renal insufficiency* dan marker inflamasi vaskuler seperti *C-reactive protein* (CRP).^{22,9} Peneliti telah berupaya untuk menghilangkan kerancuan hubungan antara dislipidemia dan status PAP pada penelitian ini dengan membuat rentang usia tertentu dan menyamakan subjek penelitian (DM tipe 2 terkontrol sedang) menggunakan HbA1c yang dilihat pada rekam medik.

Pada penelitian ini didapatkan 12 subjek dengan PAP positif (40,0%). Subjek dengan PAP positif pada penelitian ini lebih besar dibandingkan data dari *prevention of progression of arterial disease and diabetes* (POPADAD), yang mengatakan bahwa 20,1% pasien ≥ 40 tahun dengan diabetes menunjukkan gejala PAP namun masih dimungkinkan angkanya bertambah mengingat bahwa sejumlah besar pasien PAP tidak menunjukkan gejala. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan pada penelitian ini terdapat 2 faktor risiko yaitu DM dan dislipidemia sehingga pasien dengan PAP positif (derajat ringan) pada penelitian ini lebih banyak. Dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini menurut hasil uji analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe 2 terkontrol sedang. Terdapat juga hubungan antara *total cholesterol*, LDL, HDL, trigliserid dengan status PAP.

Mekanisme hubungan dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe 2 adalah terjadinya aterosklerosis. Pada pasien DM tipe 2 terkontrol sedang, memberikan satu faktor risiko untuk timbulnya aterosklerosis. Hal ini karena DM bermanifestasi dengan hiperglikemia, asam lemak bebas yang berlebih dan resistensi insulin yang menyebabkan meningkatnya stress oksidatif, menurunnya *nitric oxide* (NO), meningkatnya endotelin-1, meningkatnya angiotensin II, aktivasi platelet, dan berkurangnya fibrinolisis yang mana semua ini menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini menyebabkan mudahnya lipoprotein-lipoprotein menginfiltrasi endotel. Peran dislipidemia adalah dengan meningkatnya trigliserid maka terjadi modifikasi bentuk LDL menjadi *small, dense* LDL dimana bentuk ini adalah bentuk LDL yang aterogenik yang mudah masuk ke endotel sehingga terjadi proses aterogenesis.¹ HDL juga memiliki fungsi yang penting terhadap pembentukan lesi ateroklerotik ini. HDL berperan dalam mendukung transportasi balik kolesterol dan dapat mencegah oksidasi lipoprotein, menjadi anti-inflamasi *in vitro*, dan mendukung proliferasi sel. Selain itu, HDL mendorong terbentuknya NO. Menurunnya HDL menyebabkan berkurangnya perlindungan untuk melawan aterosklerosis. Beberapa studi menemukan bahwa tingginya kadar kolesterol total dan rendahnya HDL secara independen berkaitan dengan meningkatnya risiko PAP.²² Oleh karena itu, pasien dengan faktor risiko DM tipe II dan dislipidemia lebih banyak yang memiliki PAP jika dibandingkan dengan orang dengan satu faktor risiko saja.

Pada penelitian ini komponen lipid yang abnormal yang terdapat pada subjek dengan PAP positif paling banyak adalah HDL dan trigliserid. Hal ini sesuai dengan pemaparan F Brian Boudi, MD bahwa kombinasi dari HDL yang rendah dan trigliserid yang tinggi sering ditemukan pada pasien DM dan sering disebutkan sebagai dislipidemia aterogenik.²³

Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Status PAP pada Pasien Diabetes Melitus

Pada penelitian ini didapatkan perempuan dan laki-laki yang terdeteksi PAP sama banyak. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan Framingham *study* yang menyebutkan bahwa PAP dan klaudikasio lebih sering terjadi pada wanita.¹⁴ Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan status PAP. Hal ini mungkin dikarenakan faktor risiko lain seperti hipertensi atau faktor lingkungan lain yang lebih mempengaruhi pembentukan PAP daripada jenis kelamin.

Hubungan antara Status Hipertensi dengan Status PAP pada Pasien Diabetes Melitus

Pada penelitian ini 13 orang (43,3%) subjek penelitian berstatus hipertensi. Subjek dengan status PAP positif dan hipertensi berjumlah 9 orang (30,0%). Angka ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Firsty Iliminovia yang menyatakan bahwa prevalensi PAP pada pasien dengan DM dan hipertensi adalah 45%.^{24,25} Dengan analisis, ditemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna hipertensi dengan penelitian ini, sehingga hipertensi dianggap sebagai variabel perancu pada penelitian ini.

Mekanisme hubungan antara hipertensi dengan status PAP adalah peran hipertensi dalam terjadinya proses aterosklerosis. Hipertensi menyebabkan perubahan yang kompleks dalam struktur dinding arteri.²⁶ Selain itu, hipertensi menyebabkan arteri berdilatasi dan teregang berlebihan sehingga dapat menyebabkan cedera pada endotel. Disfungsi endotel menyebabkan abnormalitas tonus otot polos pembuluh darah, proliferasi sel otot polos pembuluh darah, gangguan koagulasi dan fibrinolisis serta inflamasi persisten yang menjadikan orang dengan hipertensi lebih rentan terhadap proses aterorombotik.²⁷

Hubungan antara Usia dengan Status PAP pada Pasien Diabetes Melitus

Pada penelitian ini subjek berusia mulai dari 46 tahun sampai 71 tahun. Subjek yang positif PAP adalah subjek dengan usia >50 tahun. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Norgren L, usia merupakan salah satu faktor risiko PAP.⁹ Namun pada penelitian ini usia tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan status PAP dan status PAP. Hal ini mungkin dikarenakan ada faktor lain yang lebih berpengaruh untuk status PAP daripada usia misalnya hipertensi. Orang yang usianya tua ada yang tidak menderita PAP karena tidak menderita hipertensi dan mungkin pola hidupnya lebih sehat daripada orang dengan usia lebih muda yang sudah menderita PAP.

Hubungan antara Status Merokok dengan Status PAP pada Pasien Diabetes Melitus

Variabel merokok pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi 4, yaitu perokok aktif, perokok pasif, mantan perokok, dan tidak merokok. Terdapat 3 subjek yang sudah berhenti merokok sejak didiagnosis DM (4,10 dan 11 tahun). Subjek yang tidak merokok berjumlah 16, subjek yang masih merokok berjumlah 6 orang yang diketahui bahwa mereka merokok sejak masih kecil (>25 tahun) dan subjek yang menjadi perokok pasif berjumlah 5 orang . Namun, setelah dianalisis variabel merokok tidak berhubungan secara signifikan dengan status PAP. Data serupa juga ditunjukkan oleh studi yang dilakukan oleh *National Health and*

Nutrition Examination Survey dimana perokok pasif tidak terbukti berhubungan dengan risiko perkembangan PAP, dimana diperlukan dosis tinggi dari nikotin untuk membuat endotel rusak.²⁸ Selain itu, hal ini juga mungkin karena data ini didapatkan melalui wawancara sehingga kurang bersifat obyektif dan dimungkinkan adanya bias *recall*.

Hubungan Minum Obat DM, Dislipidemia, dan Hipertensi dengan Status PAP

Minum obat DM berhubungan secara signifikan dengan status PAP pada penelitian ini. Minum obat DM standar secara teratur berhubungan dengan status PAP karena obat DM berperan untuk mengontrol kadar gula darah dan dapat meningkatkan antioksidan sehingga dapat memperbaiki aterosklerosis pada pasien tersebut. Penelitian Farshad Forouzandeh et al juga menunjukkan bahwa terapi hiperglikemia khususnya metformin berfungsi memperbaiki aterosklerosis.²⁹ Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Agrawal menunjukkan bahwa kenaikan 1% HbA1c terjadi peningkatan 30% resiko PAP.²¹

Minum obat dislipidemia dan hipertensi tidak berhubungan dengan status PAP pada penelitian ini. Hal ini tidak sejalan dengan pemaparan dari *American Journal of Cardiovascular Drug* bahwa terapi dislipidemia menurunkan komposisi lipid pada lesi aterosklerosis dan pemaparan dari *American Journal of Medical Science* bahwa obat hipertensi berperan dalam menurunkan tekanan darah sehingga dapat mencegah perkembangan aterosklerosis dan terapi hipertensi memiliki efek anti-aterogenik.^{10,23,30} Hal ini dimungkinkan karena kriteria pada penelitian ini kurang spesifik dan kurang objektif karena melalui wawancara dimana sebagian besar pasien lupa obat apa saja yang dikonsumsi sehingga penulis melihat dari rekam medik. Ya adalah pasien yang minum obat hanya ketika diberikan oleh dokter, namun tidak diketahui apakah selalu minum obat saat ada kadar lipid yang meningkat. Tidak adalah pasien yang tidak pernah minum obat dislipidemia.

SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat hubungan bermakna antara dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe 2 terkontrol sedang. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserid dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain penelitian *cohort* atau *case control* untuk mengetahui hubungan sebab-akibat adanya dislipidemia terhadap status PAP pada pasien DM. Selain itu perlu juga dilakukan penelitian dengan pemeriksaan ABI menggunakan doppler vaskuler agar lebih objektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Dr. dr. K Heri Nugroho HS, Sp. PD K-EMD selaku dosen pembimbing I dan Dra. Ani Margawati, M.Kes Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini, dr. Nur Farhanah, Sp.PD, M.Si.Med selaku ketua penguji dan dr. Setyo Gundi Pramudo, Sp.PD M.Si.Med selaku penguji atas evaluasi, saran dan kritiknya demi perbaikan skripsi ini, Dr. dr. Hardian selaku konsultan statistik dalam penelitian ini, jajaran direksi dan karyawan RSUD Kardinah Kota Tegal yang telah banyak membantu selama penelitian ini berlangsung, terutama Bagian Rekam Medik, pasien Rawat Jalan dan Rawat Inap RSUD Kardinah Kota Tegal atas kesediaannya sebagai responden penelitian serta jajaran pimpinan, staf, dan karyawan Fakultas Kedokteran UNDIP, khususnya staf SMF Penyakit Dalam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Creager M, Libby P. Peripheral Arterial Disease In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1312 p.
2. Antono D, Hamonangani R. Penyakit Arteri Perifer. In: Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 1st ed. Jakarta: InternaPublishing; 2014. p. 1516–26.
3. Rhee SY, Kim YS. Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2015;283–90.
4. Rooke TW, Hirsch a. T, Misra S, Sidawy a. N, Beckman J a., Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease. Circulation. Elsevier Inc.; 2011;58(19):2020–45.

5. American Diabetes Association. Epidemiology and Impact of Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333–41.
6. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006;113(11):e463–5.
7. American Heart Association. What is peripheral vascular disease? In American Heart Association; 2012.
8. Selvin E. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738–43.
9. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J a., Nehler MR, Harris K a., Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Int Angiol*. 2007;26(2):82–157.
10. F Brian Boudi M. Coronary Artery Atherosclerosis Treatment & Management. *Medscape*. 2016.[cited 2016 Jun 17]
11. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;382(9901):1329–40.
12. Fowkes FGR, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: Results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1861–7.
13. Rhee SY, H G, ZM L, SW-K C, S W, P P. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):82–92.
14. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921–9.
15. Ilmiah **Populer** [Internet]. [cited 2016 Jan 26]. Available from: http://www.pdpersi.co.id/content/popular_science.php?psid=30

16. Tomeleri CM, Ronque ER, Silva DR, Cardoso Junior CG, Fernandes R a, Teixeira DC, et al. Prevalence of dyslipidemia in adolescents: comparison between definitions. *Rev Port Cardiol. Sociedade Portuguesa de Cardiologia*; 2015;34(2):103–9.
17. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women: an update. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(6):602–7.
18. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. *Lap Nas 2007*. 2008;1–384.
19. Rinandyta SA. Perbedaan Kadar LDL pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Hipertensi dan Tanpa Hipertensi di RSUD Dr. Moewardi. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2012.
20. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Sur. *Circulation*. 2006;113(11):463–654.
21. Agrawal K, Eberhardt RT. Contemporary Medical Management of Peripheral Arterial Disease. *Cardiol Clin. Elsevier Inc*; 2015;33(1):111–37.
22. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clement D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treat. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–906.
23. F Brian Boudi M. Treatment of Low HDL levels and High Triglyceride levels in Patients With Diabetes. *Medscape*. 2016.[cited 2016 Jun 17]
24. Ilminovia F. Hubungan antara Status Diabetes Melitus dengan Status Penyakit Arteri Perifer (PAP) pada Pasien Hipertensi In Abstract Book ESC 26th. European student congress; 2015.
25. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738–43.

26. Olin JW, Sealove B a. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(7):678–92.
27. Pepine CJ, Handberg EM. The vascular biology of hypertension and atherosclerosis and intervention with calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Cardiol.* 2001;24(11 Suppl):V1–5.
28. Baker. Smoking and Peripheral Arterial Disease (PAD). *ASH Res Rep Smok Peripher Arter Dis.* 2014;
29. Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, Xiong S, Hilenski L, Fei B, et al. Metformin beyond diabetes: Pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):1–12.
30. Elizabeth Klodas M. High Blood Pressure and Atherosclerosis. *WebMD.* 2016.[cited 2016 Jun 17]