1. DIABETES MELLITUS, NON - INSULIN - DEPENDENT
2. PERIPHERAL
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Diterbitkan Untuk
Ujian Tahap II

DISERTASI

PENGARUH PERBAIKAN STATUS ATERO-HEMOREOLOGIK PADA KUALITAS HIDUP PENDERITA DIABETES MELLITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN DENGAN GANGGUAN PEMBULUH DARAH PERIFER TUNGKAI BAWAH

kk
Dis k 38/02
Hen
P

PENELITIAN *PRE-POST TEST CONTROL DESIGN*

DI RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

HENDROMARTONO

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2000

PENGARUH PERBAIKAN STATUS ATERO-HEMOREOLOGIK PADA KUALITAS HIDUP PENDERITA DIABETES MELLITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN DENGAN GANGGUAN PEMBULUH DARAH PERIFER TUNGKAI BAWAH

PENELITIAN *PRE-POST TEST CONTROL DESIGN*

DI RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar doktor

dalam Program Studi Ilmu Kedokteran

pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

HENDROMARTONO

NIM 099411526/D

PROGAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

Tanggal 24 Januari 2000

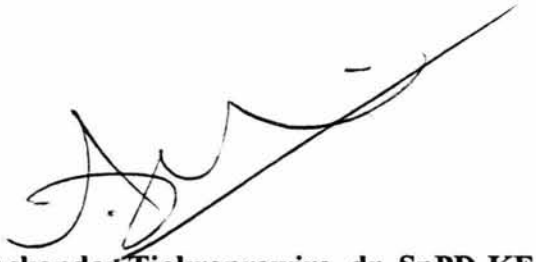
Lembar Pengesahan

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

TANGGAL 29 November 1999

Oleh :

PROMOTOR



Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr.,SpPD-KE

NIP. 130238887

KO PROMOTOR

Prof. Dr.H.R. Moeljono Notosoedirdjo, dr., MPH, SpS, SpJ

NIP. 130099608

Mengetahui :
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran
Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Prof. Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr., MS, SpPA.
NIP. 130517159

Telah diuji pada ujian tahap I

Tanggal : 29 November 1999

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. R. Pramonohadi Prabowo, dr., SpPD, SpJP

Anggota :
1. Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr., SpPD-KE
2. Prof. Dr. H. Moeljono Notosoedirdjo, dr., SpS, SpJ, MPH
3. Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr. SpPK
4. Prof. Poernomo Soerjohoedojo, dr
5. Prof. Dr. H.R. Soekarman, dr
6. Prof. Dr. Rika Soebarniati, dr., SKM
7. Prof. Dr. I Wayan Wita, dr., SpJP
8. Widodo J Pujiraharjo, dr., MS, MPH, Dr.PH

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadirat **Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang** atas segala rahmat dan karunia-**Nya** sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan. Dengan selesainya disertasi ini perkenankanlah pula saya mengucapkan terima kasih kepada :

Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr.SpPD-KE sebagai pembimbing utama saya yang ditengah kesibukannya telah dengan penuh perhatian memberikan dorongan, bimbingan serta saran yang sangat berharga dalam penyelesaian disertasi ini.

Prof. Dr. H.R. Moeljono Notosoedirdjo, dr, MPH, SpS, SpJ pembimbing pertama saya yang dengan tidak jemu-jemu mendorong, membimbing serta memberi inspirasi dan saran yang bermanfaat untuk disertasi ini.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. H. Soedarto, dr. DTM&H, PhD. dan mantan Rektor **Prof. H. Bambang Rahino, dr**. atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan program doktor. Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga **Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr, DSTHT** atas kesempatan yang diberikan menjadi mahasiswa program doktor.

Direktur RSUD Dr. Soetomo **Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr, DSOG** dan **Prof. H. Karjadi Wirjoatmodjo, dr, DSAn** selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan bagi saya untuk bekerja serta memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan dan melakukan penelitian di rumah sakit. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga **Prof. Dr. H.M.S. Wijadi, dr, DSTHT** dan **Prof. H. R. Soemarto, dr, SpPD-KGEH** serta **Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD-KE** selaku mantan

Dekan atas kesempatan yang diberikan pada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor. Kepala Lab.-SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD-KE** dan **Prof. H. Nizam Oesman, dr, SpPD-KGEH** selaku mantan Kepala atas kesempatan yang diberikan pada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor.

Almarhum **Prof. R. Soekono, dr** dan **Prof. R. Mohammad Saleh, dr** yang telah menerima saya sebagai staf di Lab.-SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo. Mudah-mudahan arwah beliau berdua mendapat tempat yang layak disisi Allah SWT. Kepala Seksi Endokrinologi-Metabolik Lab-SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo **Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD-KE** yang telah berkenan memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor.

Rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada **seluruh dosen bidang Ilmu Kesehatan Program S3 Pascasarjana Unair** atas segala bimbingan dalam memberikan dasar-dasar keilmuan yang sangat bermanfaat untuk penyelesaian disertasi ini. **Prof. Poernomo Soerjohoedojo, dr** atas kesediaannya memberi saran untuk melengkapi disertasi ini. **Prof. Dr. Marsetio Donoseputro, dr** yang dengan sabar memberi asupan yang sangat berarti untuk disertasi ini. **Prof. Dr. I Wayan Wita, dr, DSJP** atas asupan yang sangat berarti untuk disertasi ini, dimana ditengah-tengah kesibukannya beliau masih bersedia memberikan pandangan, koreksi serta perbaikan yang sangat berharga. **Prof. Dr. Rika Subarniati, dr, SKM** yang ditengah-tengah kesibukannya masih sudi memberi pandangan, koreksi dan perbaikan disertasi ini. **Prof. Dr. Soekarman, dr** atas dorongan serta saran-sarannya hingga terselesaikannya disertasi ini. **Widodo J Pujiraharjo, dr, MS, MPH,**

Dr.PH yang telah memberikan bimbingan dalam metode penelitian untuk memperoleh hasil yang sesuai dengan tujuan penelitian ini. **Dr. Harsono Notopuro, dr, DSPK** yang telah memberikan bimbingan dalam metode pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini. Kepada Lab.-SMF Ilmu Penyakit Jantung Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Prof. H. R. Pramonohadi Prabowo, dr, SpPD-DSJP** dan Kepala Poliklinik Penyakit Jantung RSUD Dr. Soetomo **Dr. H. Djoko Soemantri, dr, DSJP** atas bantuannya dalam pemeriksaan *treadmill* para penderita dalam penelitian ini. Kepala Instalasi Radiologi RSUD Dr. Soetomo **H. Chunadi Ermanta, dr, DSR** yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membantu membuat serta melakukan pembacaan foto Rontgen dan pemeriksaan *Doppler Ultrasound* pada penderita-serta dalam penelitian ini.

Kepada **seluruh penderita-serta** dalam penelitian ini atas kesediaan dan kerelaan untuk ikut berpartisipasi selama penelitian berlangsung, saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada semua **Teman Sejawat di Lab-SMF Ilmu Penyakit Dalam** atas kerjasama dan kerelaan hati dalam mengambil alih tugas saya sehingga saya mendapat kesempatan untuk melakukan penelitian ini, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih. Kepada **semua Rekan Paramedis dan Tenaga Sekretariat di Lab-SMF Ilmu Penyakit Dalam** atas semua bantuan dan kerjasamanya selama ini sehingga penelitian saya dapat berlangsung. Kepada semua pihak yang belum sempat saya sebutkan namanya satu-persatu disini dan telah memberikan bantuan moril maupun materiil sehingga disertasi ini dapat terwujud, saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga dan semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala kebaikan yang telah saya terima. Terimakasih dan penghargaan yang tidak terhingga saya sampaikan kepada Ayah dan Almarhumah Ibu yang dengan penuh kasih telah

membesarkan dan selalu mendorong saya untuk mencapai cita-cita. Akhirnya terima kasih kepada Istriku Indrawati dan anak-anakku Andrin, Bram dan Roy yang selalu memberi semangat dan kekuatan dalam mendampingi saya sehingga disertasi ini selesai.

Mudah-mudahan hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita dan semua penderita diabetes mellitus di negara ini.

RINGKASAN

Gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) merupakan salah satu komplikasi kronis penyakit diabetes mellitus (DM). GPDP selain mengakibatkan morbiditas yang bersifat terus menerus, gangguan tropik pada jari kaki, rasa nyeri pada waktu berjalan maupun istirahat, sembab kaki, serta luka yang lama sembuh yang dapat mengakibatkan cacat tubuh bahkan kematian. Selain itu GPDP di atas dalam jangka panjang dapat mengganggu kualitas hidup penderita baik yang subyektif maupun obyektif. oleh karenanya pada DM dengan GPDP tujuan pengobatan selain mencegah progresivitas juga untuk memperbaiki kualitas hidup (KH) penderita.

Penyebab terjadinya GPDP adalah multifaktorial, terutama dikaitkan dengan faktor genetik, hipertensi, kegemukan, DM, dislipidemia dan merokok. GPDP pada diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI) terutama disebabkan oleh gangguan aterosklerosis serta hemoreologi (aterohemoreologi). Pada penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya terungkap bahwa dari 2.300 penderita DMTTI, 67% menderita pula dislipidemia yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis, namun hanya 3,8% saja yang mengalami komplikasi selulitis dan ganggren.

Dalam penelitian ini akan dikaji pengaruh perubahan status aterohemoreologik terhadap kelaianan pembuluh darah pada penderita DM (angiopati diabetik) serta kualitas hidupnya. Pendekatan yang digunakan adalah melakukan penelitian patometabolik yang bersifat eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian metode *pre-post test control group design*. Dilakukan penilaian pada tahap awal, sesudah 3 bulan dan 6 bulan, terhadap 34 penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah di Unit Rawat Jalan Endokrinologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan yang dilakukan terdiri atas pemeriksaan klinis,

laboratorium, *doppler* ultrasonografi, KH obyektif menggunakan alat *treadmill* untuk menilai kemampuan jarak jalan dan KH subyektif menggunakan kuesioner. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok, 15 penderita pada kelompok perlakuan, dan 19 penderita pada kelompok kontrol. Untuk mendapatkan perubahan status aterohemoreologik, Kelompok Perlakuan mendapatkan diet B, latihan fisik, penyuluhan yang intensif, gliclazide dan obat yang bersifat memperbaiki deformabilitas eritrosit dan anti agregasi trombosit. Sedang pada kelompok kontrol mendapatkan diet B, latihan fisik, penyuluhan yang intensif, dan gliclazide. Kelompok kontrol ini tidak mendapatkan obat yang memperbaiki deformibilitas eritrosit dan anti agregasi trombosit, namun diganti dengan plasebo yang berupa kapsul dengan besar, bentuk serta warna yang sama.

Untuk mengurangi variabel penyerta, maka faktor hipertensi, gula darah yang tidak teregulasi, penderita dengan komplikasi penyakit yang berat, serta penderita yang menggunakan antiagregasi trombosit dan tablet kontrasepsi tidak diikutkan dalam penelitian ini. Sedang faktor penyerta lain yang tidak dapat disingkirkan seperti jenis kelamin, umur, lama DM, lama keluhan kaki, indeks masa tubuh (IMT), *ankle brachial index* (ABI), diameter arteri poplitea kanan dan kiri, kadar insulin puasa serta merokok dilakukan pengukuran dan dianalisis untuk melihat adanya perubahan ciri antara kelompok perlakuan dan kontrol. Ternyata pada uji homogenitas tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada variabel penyerta diantara kedua kelompok tersebut.

Pada uji tahap tengah penelitian (tiga bulan setelah perlakuan), analisis statistik menunjukkan bahwa seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum) secara bersama-sama menunjukkan

perbedaan yang bermakna antara kelompok Kontrol dengan kelompok Perlakuan (F=16,98 ; DF=5 ; p=0,001)., sedangkan pada uji sendiri untuk melihat efek masing-masing (ANOVA) nampak bahwa masing-masing variabel yaitu parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol (p=0,001), kecuali variabel angiopati diabetik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.

Dengan analisis regresi, tampak bahwa profil lipid pada uji tahap tengah penelitian secara bermakna mempengaruhi angiopati diabetik (p=0,015)

Pada uji tahap akhir penelitian (enam bulan setelah perlakuan), analisis statistik menunjukkan bahwa seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum) baik secara bersama-sama maupun sendiri menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol (p=0,001).

Dengan analisis regresi, tampak bahwa, (1) profil lipid pada uji tahap akhir penelitian secara bermakna mempengaruhi angiopati diabetik, (2) Terdapat pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum. (3) Terdapat pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*).

Berdasarkan hasil diatas maka **hipotesis 1, 2, dan 3 diterima.**

Berdasarkan hasil-hasil penelitian dan pembahasan, maka didapat kesimpulan bahwa :

1. Perbaikan profil lipid dan status hemoreologi secara bersama-sama tidak mempengaruhi ABI dan diameter pembuluh darah, tetapi secara bermakna mempengaruhi tahapan Fontaine baik pada 3 bulan dan 6 bulan setelah pemberian perlakuan.
2. Perbaikan profil lipid secara bermakna mempengaruhi angiopati diabetik
3. Perbaikan profil lipid mempengaruhi KH subyektif dimensi umum.
4. Perbaikan status hemoreologik mempengaruhi KH obyektif yang diukur dengan jarak jalan menggunakan *treadmill*.

Dengan demikian setiap upaya yang dapat memperbaiki aterosklerosis dan status hemoreologi akan mengakibatkan perbaikan KH penderita DMTTI dengan GPDP.

Atas dasar pengalaman penelitian tersebut diatas ada beberapa saran yang perlu diperhatikan :

1. Penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah sebaiknya dievaluasi status aterohemoreologi secara berkala.
2. Permeriksaan ABI hendaknya dilakukan secara rutin pada penderita DMTTI terutama pada mereka yang berusia diatas 40 tahun, khususnya pada penderita dengan keluhan gangguan tungkai bawah.
3. Setiap perlakuan atau pengobatan, selain dilihat perbaikan klinisnya, perlu dinilai pengaruhnya terhadap kualitas hidup penderita.
4. Pada penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah, selain regulasi gula darahnya, perlu juga dipengaruhi status hemoreologinya untuk meningkatkan kualitas hidup penderita tersebut.

ABSTRACT

Key words : NIDDM, PVD, atherohaemorheology, Quality of Life

Peripheral Vascular Disease (PVD) is one of Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) chronic complication. PVD causes continuous morbidity, pain at walking and at rest, pedal edema, and slow healing ulcers which lead to disability and even death. In the long term, PVD impairs both subjective and objective Quality of Life. Thus the goal of treatment of DM with PVD is to prevent disease progression and improve the patients quality of life.

The causes of PVD are multifactorials, and mainly related to several factors such as genetic, hypertension, DM, dyslipidemia and smoking. Atherosclerosis disease and changes in haemorheology (athero-haemorheology) are the main causes of PVD in NIDDM. A study conducted at Dr Soetomo Hospital Surabaya showed that among 2,300 patients with NIDDM, 67% had dislipidemia which is a risk factor of atherosclerosis, but only 3.8% had cellulitis and gangrene complications.

This study evaluate the impact of atherohaemorheology changes on diabetic angiopathy and its quality of life, using pathometabolic research experiment approach with pre and post test control group design.

The study was performed on 34 NIDDM patients with PVD on the lower extremities. The evaluation, which consist of physical examination, laboratory evaluation, doppler ultrasonography, treadmill test and assessment of the patient's quality of life using questionaire, was performed at the start of the study, at the middle of treatment (the third month) and at the end of the study (the sixth month). The patients were divided into two

groups, 15 patients belonged to the treatment group, and 19 patients to the control group. The treatment group patients were given "B" diet, physical exercise, counseling, gliclazide and pentoxiphylline 400 mg three times daily, while the control group were given the same treatment and placebo instead of pentoxiphylline.

To reduce confounding variables, several factors such as hypertension and uncontrolled blood glucose were excluded. Patients with severe complications, and patients already in thrombocyte antiaggregation medication or oral contraception were also excluded. Other confounding factors including sex, age, duration of DM and PVD, body mass index (BMI), ankle brachial index (ABI), right and left popliteal arteries diameter, fasting insulin level and smoking were analyzed to evaluate the difference between both groups. The distribution test for these groups didn't show any significant difference.

Using Manova and Univariate test, we found that within three months therapy, there was no significant difference between the treatment and control group's lipid profile. But at the end of the study, there was significant improvement of the treatment group's lipid profile.

The haemorheology variables in the middle of the study didn't show any significant difference between both groups with Manova, but when we use Univariate test, the level of Fibrinogen in the treatment group showed significant reduction. Except for plasma viscocity, haemorheology variables of the treatment group and the control group at the end of this study were significantly different.

Diabetic Angiopathy was influenced by lipid profile consistently, whether it was in the middle or at the end of the study. We also found that lipid profile affect the general aspect of subjective quality of life at the end of the study. Three months after the study began, haemorheology status still didn't showed any influence on the quality of life, but three months

later the influence was apparent on the objective quality of life, which was shown as changes of the walking distance in the treadmill test.

I conclude that :

1. Improvement of lipid profile would significantly affect diabetic angiopathy three and six months after treatment start.
2. Haemorheologic status didn't change diabetic angiopathy within three months, but would do so after six months.
3. Both lipid profile and haemorheologic status didn't have any effect neither on ABI nor vascular diameter, but significantly influence Fontaine staging within the three and six months treatment.
4. Changes of lipid profile didn't affect objective quality of life during the study both in the three and six month treatment.
5. Hemorheologic status improvement didn't significantly affect objective quality of life (treadmill test) after three months treatment, but the change was apparent three months later.
6. Both lipid profile and haemorheology changes didn't have any influence on objective quality of life within three months treatment.
7. Except for general aspect of subjective quality of life in the six months study, lipid profile changes didn't affect other aspects of subjective quality of life in this three and six month study.
8. In the three and six months study, subjective quality of life was not affected by changes of the haemorheologic status.

Thus, every attempt to improve atherosclerosis and haemorheologic status will improve the quality of life of DMTTI patient with PVD of the lower extremity.

Based on this study , I suggest that :

1. Atherohaemorheology status in any DMTTI patient with GPDP on the lower extremity should be evaluated.
2. ABI evaluation should be done routinely in NIDDM patient especially those above 40 years old , and those with lower extremities symptoms.
3. Beside clinical improvement, the ... of treatment on the patients' quality of life should be assessed.
4. Beside blood glucose control, haemorheology status in NIDDM patients with PVD of the lower extremities should be treated to improve their quality of life.

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
RINGKASAN	ix
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian .	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Aterosklerosis pada Diabetes Mellitus	8
2.1.1 Patogenesis aterosklerosis	11
2.1.1.1 Mobilisasi monosit-makrofag	13
2.1.1.2 Low density lipoprotein yang mengalami modifikasi	14
2.1.1.3 Pengangkutan kembali kolesterol	16
2.1.2. Dislipidemia diabetik dan aterosklerosis	17
2.1.3 Glikosilasi dan oksidasi	18
2.1.4 *Advanced glycosylated end product* (AGE)	19
2.1.5 Keadaan prokoagulan (*procoagulant state*)	19
2.1.6 Lipoprotein (a)	20

2.1.7 Fibrinogen 21
2.2. Hemoreologik pada Diabetes Mellitus 22
2.2.1 Patofisiologi 24
2.2.1.1 Aliran darah 25
2.2.1.2 *Shear rate* dan *shear stress* 26
2.2.1.3 Hematokrit 29
2.2.1.4 Viskositas plasma 29
2.2.1.5 Deformabilitas dan agregasi eritrosit 30
2.2.1.6 Agregasi trombosit 31
2.2.1.7 Aktivasi monosit 32
2.2.2 Hiperkoagulasi 33
2.3 Perbaikan Agregasi Sel Darah 35
2.3.1 Pengaruh pentoksifilin pada eritrosit 36
2.3.2 Pengaruh pentoksifilin pada trombosit 37
2.3.3 Pengaruh pentoksifilin pada granulosit (monosit) 38
2.3.4 Pengaruh pentoksifilin yang lain 39
2..3.5 Efek samping pentoksifilin 39
2.4 Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) 39
2.4.1 C-Peptide 40
2.4.2 Hb A_{1C} 40
2.4.3 Berbagai pemeriksaan *non invasif* pada GPDP 41
2.4.4 Tahapan dari Fontaine 43
2.5 Pengobatan DMTTI dengan GPDP Tungkai Bawah 44
2.5.1 Diet B 44
2.5.2 Gliclazide 45
2.6 Kualitas Hidup Pada Penderita Diabetes Mellitus 47
2.6.1 Konsep dasar kualitas hidup 47
2.6.2 Pengukuran kualitas hidup 50
2.6.3 Kualitas hidup pada penderita diabetes mellitus tak tergantung insulin .. 53
2.6.4 *Sickness impact profile* (SIP) 57

2.6.5 Pemeriksaan *treadmill* 60
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN..... 61
3.1 Kerangka Konseptual 61
3.2 Hipotesis Penelitian 62
BAB 4 METODE PENELITIAN 63
4.1 Rancang Bangun Penelitian 63
4.1.1 Jenis Penelitian 63
4.1.2 Rancangan penelitian 63
4.1.3 Konsep pendekatan 64
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian 64
4.3 Populasi, Sampel dan Besar Sampel Penelitian 64
4.3.1 Populasi penelitian 64
4.3.2 Sampel penelitian 64
4.3.2.1 Kriteria inklusionum 65
4.3.2.2 Kriteria eksklusionum 66
4.3.3 Besar sampel 66
4.4 Definisi Operasional 67
4.5 Protokol Penelitian 70
4.6 Cara Analisis Data 77
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK 81
5.1 Hasil Penelitian 81
5.1.1 Karakteristik umum penderita-serta 81
5.1.2 Uji normalitas 82
5.1.3 Uji homogenitas 82
5.1.4 Status aterohemoreologi 83
5.1.4.1 Profil lipid 83
5.1.4.2 Status hemoreologi 85
5.1.5 Parameter angiopati diabetik 88
5.1.6 Parameter kualitas hidup 89
5.1.6.1 Parameter obyektif kualitas hidup 89
5.1.6.2 Parameter subyektif kualitas hidup 62

5.1.7 Efek samping perlakuan 95
5.2 Analisis Hasil Penelitian 95
5.2.1 Pengaruh perlakuan terhadap status aterohemoreologi 95
5.2.1.1 Pengaruh perlakuan terhadap profil lipid 95
5.2.1.2 Pengaruh perlakuan terhadap status hemoreologi 96
5.2.2 Pengaruh perlakuan terhadap parameter angiopati diabetik 97
5.2.3 Pengaruh profil lipid dan status hemoreologi terhadap angiopati diabetik dan kualitas hidup 98
5.2.3.1 Uji tahap tengah penelitian 98
5.3.2.2 Uji tahap akhir penelitian 100
BAB 6 PEMBAHASAN 102
6.1 Jenis Kelamin,Umur, IMT, Merokok dan Hipertensi 104
6.2 Dislipidemia 106
6.3 Hemoreologi 107
6.4 Angiopati Diabetik 108
6.5 Parameter Kualitas Hidup 110
6.5.1 Parameter obyektif kualitas hidup 110
6.5.2 Parameter subyektif kualitas hidup 111
6.6 Pengaruh Perlakuan Terhadap Profil Lipid dan Status Hemoreologi 113
6.6.1 Profil lipid 113
6.6.2 Status hemoreologi 114
6.7 Pengaruh Profil Lipid dan Status Hemoreologi terhadap Angiopati Diabetik 114
6.8 Pengaruh Profil Lipid dan Status Hemoreologi terhadap Angiopati Diabetik dan Kualitas Hidup 115
6.9 Pengujian Hipotesis 117
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN 119
7.1 Kesimpulan 119
7.2 Saran 120
DAFTAR PUSTAKA 121
LAMPIRAN 129

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 2.1	Kriteria Pengendalian DM.....	41
Tabel 2.2	Tekanan Arteri Pergelangan Kaki dan Ankle Brachial Index (ABI) pada Fontaine stadium II dan III	43
Tabel 2.3	Komposisi Diet A dan Diet B	45
Tabel 2.4	Contoh Instrumen Pemeriksaan Kualitas Hidup	51
Tabel 5.1	Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan Kelompok Umur	82
Tabel 5.2	Uji Homogenitas Umur dan Jenis Kelamin Berdasarkan Kelompok Penelitian	83
Tabel 5.3	Profil Lipid Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal Penelitian	84
Tabel 5.4	Profil Lipid Penderita-Serta pada Uji Tahap Tengah Penelitian	84
Tabel 5.5	Profil Lipid Penderita-Serta pada Uji Tahap Akhir Penelitian	84
Tabel 5.6	Status Hemoreologi Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal Penelitian	86
Tabel 5.7	Status Hemoreologi Penderita-Serta pada Uji Tahap Tengah Penelitian ..	86
Tabel 5.8	Status Hemoreologi Penderita-Serta pada Uji Tahap Akhir Penelitian. ...	87
Tabel 5.9	Parameter Angiopati Diabetik Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal Penelitian	88
Tabel 5.10	Parameter Angiopati Diabetik Penderita-Serta pada Uji Tahap Tengah Penelitian	88
Tabel 5.11	Parameter Angiopati Diabetik Penderita-Serta pada Uji Tahap Akhir Penelitian	89
Tabel 5.12	Parameter Obyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal Penelitian	90
Tabel 5.13	Parameter Obyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Tengah Penelitian	90

Tabel 5.14 Parameter Obyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Akhir Penelitian 91

Tabel 5.15 Parameter Subyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal Penelitian 92

Tabel 5.16 Parameter Subyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Tengah Penelitian 93

Tabel 5.17 Parameter Subyektif Kualitas Hidup Penderita-Serta pada Uji Tahap Akhir Penelitian 93

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.1	Komplikasi Kronis Diabetes Mellitus	3
Gambar 1.2	Patofisiologi Kaki Diabetik	4
Gambar 1.3	Faktor-faktor yang berperran pada viskositas darah	5
Gambar 2.1	Tiga Puluh Dua Faktor Penentu Kualitas Sel Endotel Pembuluh Darah.....	9
Gambar 2.2	Efek LDL-teroksidasi ringan	13
Gambar 2.3	Mobilisasi Monosit	13
Gambar 2.4	Efek Biologik LDL teroksidsasi ekstensif	15
Gambar 2.5	Proses Aterogenesis	16
Gambar 2.6	Aspek Klinik Lipoprotein (a)	20
Gambar 2.7	Interaksi antara faktor hemodinamik dan reologi darah pada DM yang tidak terkontrol lama	23
Gambar 2.8	Faktor yang berperan dalam hemoreologik	25
Gambar 2.9	Shears Rate	27
Gambar 2.10	Viskositas Darah Non-Newtonian	28
Gambar 2.11	Penurunan Kualitas Hidup Penderita DM akibat Gangguan Kardiovaskuler	34
Gambar 2.12	Rumus Kimia Pentoksifilin	35
Gambar 2.13	Hipotesis Interaksi Endotel / Trombosit dan Patogenesa terjadimya Mikrotrombus.....	38
Gambar 3.1	Skema Konsep Penelitian	61
Gambar 4.1	Skema Diagnosis Kemungkinan DM (Perkeni, 1998)	68
Gambar 5.1	Profil Lipid Penderita-serta Uji Tahap Awal, Tengah dan Akhir penelitian.....	85
Gambar 5.2	Viskositas Darah & Viskositas Plasma Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal, Tengah dan Akhir Penelitian.....	87
Gambar 5.3	Tahapan Fontaine Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal, Tengah, dan Akhir Penelitian	89

Gambar 5.4 Parameter Kualitas Hidup Obyektif Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal, Tengah, dan Akhir Penelitian 91

Gambar 5.5 Kualitas Hidup Subyektif Dimensi Fisik Penderita-Serta pada pada Uji Tahap Awal, Tengah, dan Akhir Penelitian..... 94

Gambar 5.6 Kualitas Hidup Subyektif Dimensi Psikososial Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal, Tengah, dan Akhir Penelitian..... 94

Gambar 5.7 Kualitas Hidup Subyektif Dimensi Umum Penderita-Serta pada Uji Tahap Awal, Tengah, dan Akhir Penelitian..... 95

DAFTAR SINGKATAN

A	: Ambulation
AB	: Affective behaviour
ABI	: Ankle Brachial Index
AD	: Angiopati Diabetik
ADP	: Adenosine Diphosphate
AGE	: Advanced Glycosilated End Product
Apo-E	: Apoprotein - E
ARA	: American Rheumatism Association
ASMC	: Arteriole Smooth Muscle Cell
AT III	: Antithrombin III
ATP	: Adenosine Triphosphate
BB	: Berat Badan
BCM	: Body Care Movement
C	: Communication
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CBI	: Croro Brachila Index
CSF	: Colony Stimulating Factor
CWD	: Continous Walking Distance
DM	: Diabetes Mellitus
DMTTI	: Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin
E	: Eating

EB	: Emotional Behavior
ELAM-1	: Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule - 1
ESO	: Efek Samping Obat
GD2JSM	: Gula Darah 2 Jam Sesudah Makan
GDP	: Gula Darah Puasa
GDR	: Gula Darah Rerata
GHR	: General Health Rating Idex
GPDO	: Gangguan Pembuluh Darah Otak
GPDP	: Gangguan Pembuluh Darah Perifer
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: High Density Lipoprotein
HM	: Home management
HRQL	: Health Relate Quality of Life
ICAM - 1	: Intracellular Adhesion Molecule-1
IDDM	: *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*
IL-1	: Interleukin - 1
IMT	: Indeks Masa Tubuh
KD	: Kaki Diabetik
KH	: Kualitas Hidup
Kol.T	: Kolesterol Total
Kreat.	: Kreatinin Serum
LDL	: Low Density Lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein (a)

M : Mobility

MCP-1 : Monocyte Chemottactic Protein – 1

MEA : Mean Erythrocyte Aggregation

Met : Metabolic Equivalent

MRDM : Malnutrition Related Diabetes Mellitus

MWD : Maximum Walking Distance

NHP : Nothingham Health Profile

NYHA : New York Health Association

OHO : Obat Hipoglikemi Oral

Ox-LDL : Oxidized Low Density Lipoprotein

PAF : Platelet Activiting Factor

PAI-1 : Plasminogen Activating Inhibitor

PGI_2 : Prostaglandin I_2

PGWB : Psychological General Well Being

PJK : Penyakit Jantung Koroner

PLG : Plasminogen

PMKV : Penyakit Metabolik Kardiovaskuler

PWD : Painless Walking Distance

QWB : Quality of Well Being Scale

RD : Retinopati Diabetik

RP : Recreation and Pastimes

SAS : Specific Activity Scale

SGOT : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase

SGPT : Serum Gluttamic Pyruvic Transaminase

SI : Social Interaction

SIP : Sickness Impact Profile

SMC : Smooth Muscle Cell

SR : Sleep and Rest

TB : Tinggi Badan

TG : Trigliserida

TGT : Toleransi Glukosa Terganggu

TKOI : Terapi Kombinasi OHO dan Insulin

TNF : Tumor Necrotizing Factor

TTGO : Tes Toleransi Glukosa Oral

TXA_2 : Thromboxane A_2

ULBJ : Uji Latih Beban Jantung

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

W : Work

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dari berbagai laporan didapatkan jumlah penderita Diabets Mellitus (DM) makin lama makin meningkat. Berdasarkan atas laporan dari Mc Carty dan Zimmet (1994) yang dilengkapi dengan data yang diperoleh Tattersall (1996) serta Tjokroprawiro (1994a, 1997, 1998), maka dapatlah diperkirakan jumlah penderita DM baik di dunia maupun Indonesia.

Jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun makin lama makin meningkat, misalnya pada tahun 1994 jumlahnya 110.4 juta, tahun 1998 : 150 juta, tahun 2000 : 175.4 juta, tahun 2010 : 279.3 juta dan tahun 2020 : 300 juta.

Di kawasan ASEAN didapatkan pula pola peningkatan yang sama. Jumlah penderita DMTTI pada 1995 diduga sekitar 8.5 juta penderita, dan jumlah tersebut akan meningkat menjadi 12.3 juta penderita pada tahun 2000, dan 19.4 juta penderita pada tahun 2010 (**Perkeni, 1998**).

Prevalensi DM di Indonesia sebesar 1.5 – 2.3 % pada penduduk usia diatas 15 tahun (**Perkeni, 1998**). Berdasarkan atas prevalensi 1.5%, dapatlah diperkirakan bahwa jumlah minimal penderita DM di Indonesia pada tahun 1994 adalah 2.5 juta, tahun 1998 : 3.5 juta, tahun 2000 : 4 juta, tahun 2010 : 5 juta, dan tahun 2020 : 6.5 juta.

Prevalensi DM di pedesaan Jawa Timur tidak jauh berbeda dengan prevalensi DM di kotamadya Surabaya (**Tjokroprawiro, 1986**). Dari 16636 sampel diatas umur 20 tahun didapatkan prevalensi DM sebesar 1.47%, dimana kurang lebih 20% penderita DM di pedesaan tersebut adalah : DMTM (Diabetes Mellitus terkait malnutrisi atau MRDM = Malnutrition Related Diabetes Mellitus).

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Pada penelitian epidemiologi di Kotamadya Surabaya yang dilakukan pada tahun 1981 oleh Tjokroprawiro dkk, dengan jumlah sampel 18118 anak sekolah yang berumur 6-20 tahun serta dewasa yang berumur diatas 20 tahun yang diambil dari pengunjung puskesmas didapatkan prevalensi DM sebagai berikut (**Tjokroprawiro, 1986**) :

Umur 6 - 20 tahun : 0.26%

Umur 20 keatas : 1.43%

Umur 40 tahun keatas : 4.16%

Sedang prevalensi penderita diatas 40 tahun rinciannya adalah sebagai berikut :

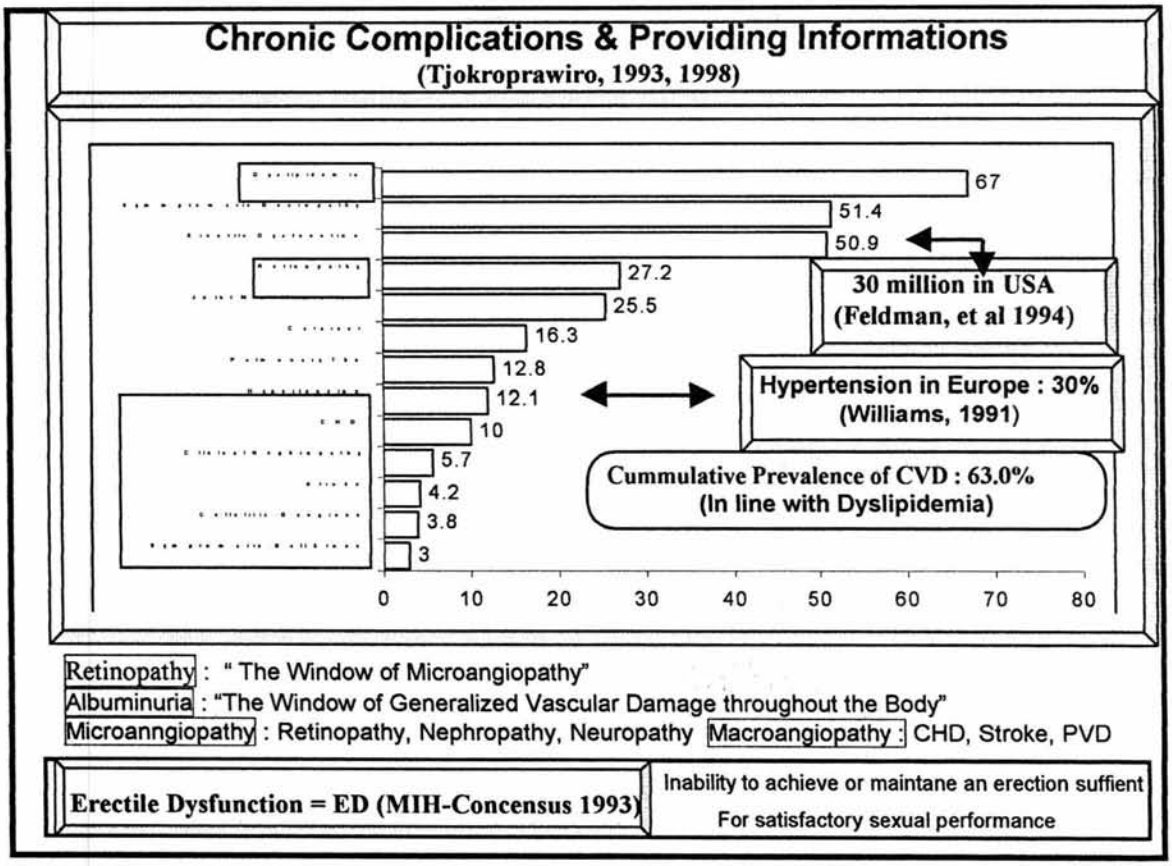
Umur 40 - 49 tahun : 2.68%

Umur 50 - 59 tahun : 4.48%

Umur 60 tahun keatas : 5.23%

Dari data penderita DM di Surabaya, jumlah penderita yang terdaftar di Poli Endokrinologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 1964 terdapat 133 penderita. Jumlah tersebut meningkat dengan tajam, sehingga pada tahun 1997 penderitanya mencapai jumlah 27824, yang berarti meningkat sekitar 209 kali lipat **(Tjokroprawiro, 1998)**.

Dikatakan bahwa bila dibandingkan dengan penderita non-diabetik, penderita DM mempunyai kecenderungan 4 kali lebih mudah mengalami trombosis serebri dan sindroma lobus frontalis, 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan akibat retinopati diabetik, 2 kali pada pria dan 4 kali pada wanita lebih mudah mengalami penyakit jantung koroner serta kardiomiopati diabetik, 17 kali lebih mudah mengalami gagal ginjal akibat nefropati diabetik serta 5 kali lebih mudah mengalami selulitis dan gangren **(Tjokroprawiro, 1998).** Selulitis dan gangren tersebut terutama diakibatkan oleh Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) tungkai bawah.



GAMBAR 1.1 Komplikasi Kronis Diabetes Mellitus (**Tjokroprawiro, 1999**)

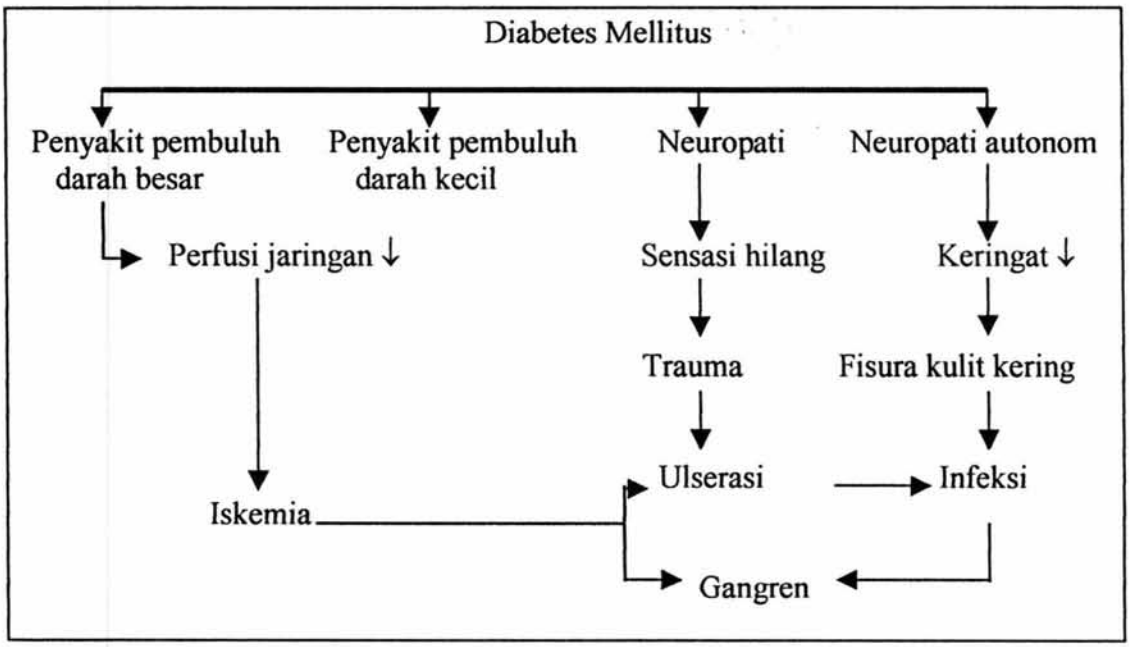
Dari GAMBAR 1.1 diatas terlihat bahwa prevalensi selulitis-gangren sebesar 3.8%.

GPDP pada tungkai bawah merupakan problema utama pada penderita DM karena mengakibatkan morbiditas yang bersifat terus menerus, baik berupa luka yang lama sembuh, dan gangguan trofik pada jari kaki, rasa nyeri waktu jalan maupun istirahat, sembab kaki yang kesemuanya dapat mengganggu Kualitas Hidup (KH) penderita (**Puruhito, 1997**).

Tjokroprawiro juga melaporkan pada tahun 1993, di RSUD Dr. Sutomo Surabaya selama kurun waktu 5 tahun, angka kekerapan kaki diabetik (KD) adalah sebesar 3.8% dari penderita rawat jalan dan 25.8% dari penderita DM yang rawat inap. Dari penderita tersebut 30% penderita yang rawat inap mengalami amputasi dengan angka kematian sebesar 12%. Lama perawatan di rumah sakit antara 15 - 70 hari dengan rerata 28 hari perawatan. Biaya perawatan rerata yang dikeluarkan adalah Rp 366.000 untuk kelas III

dan IV, serta Rp 1.680.000 untuk kelas I dan II. Apabila kekerapan KD kurun waktu lima tahun sebesar 3.8% dan di Surabaya diperkirakan 30.000 penderita DM, maka akan muncul 1140 kasus gangren diabetik yang akan menyerap biaya perawatan yang sangat besar **(Tjokroprawiro, 1993 a ; Ari Sutjahjo, 1998)**.

Ada 2 bentuk KD yaitu kaki diabetik akibat iskemi (KDI) dan kaki diabetik akibat neuropati (KDN). Penyebab timbulnya KDI adalah karena adanya gangguan pembuluh darah perifer berupa makro angiopati yang mengakibatkan terjadinya penyempitan lumen pembuluh darah sehingga menimbulkan KDI yang dapat berupa ulkus kaki sampai gangren .



GAMBAR 1.2 Patofisiologi Kaki Diabetik (**Bell, 1991**)

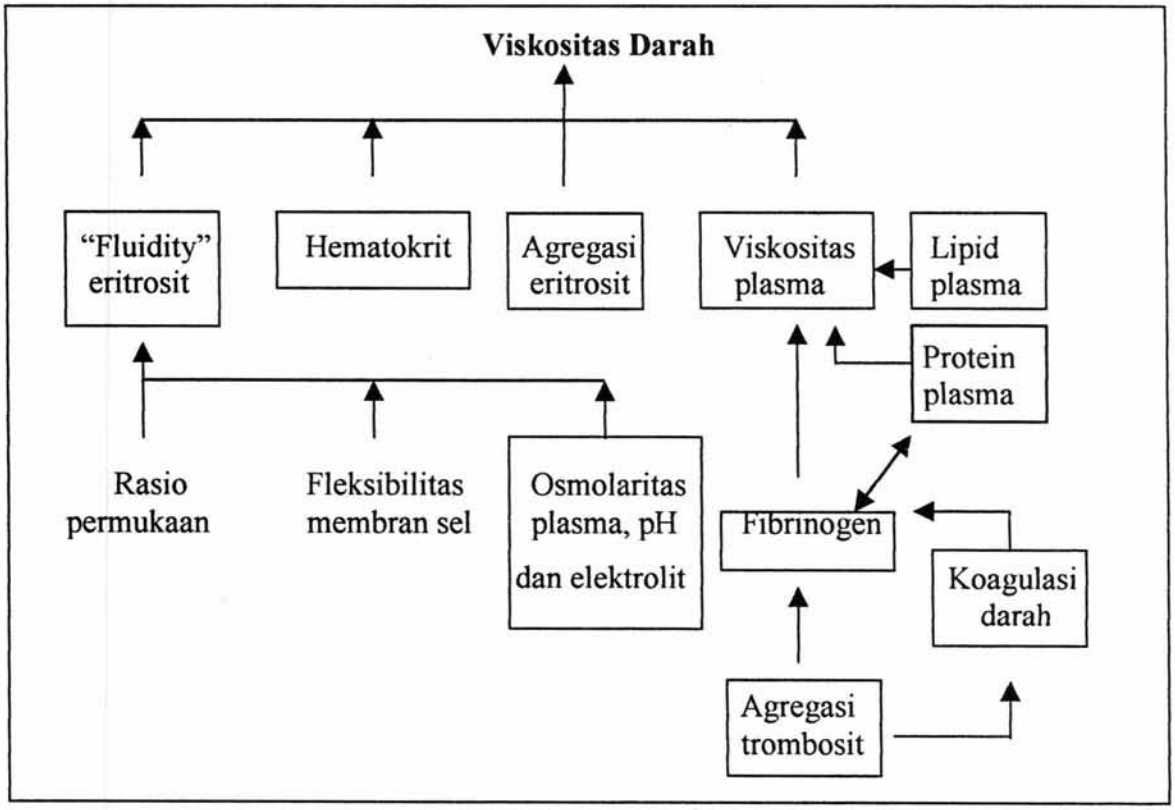
Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) jelas merupakan determinan utama terjadinya KD.

Penyebab Angiopati Diabetik (AD) adalah :

1. Makroangiopati
2. Mikroangiopati

Kelainan keduanya disebabkan oleh faktor atero-hemoreologik (**Choon, 1995**).

Istilah atero-hemoreologik berasal dari kata aterosklerosis dan hemoreologik. Aterosklerosis berkaitan dengan patofisiologi makroangiopati (disebut pula *lipid hypothesis*), sedang hemorheologik berhubungan dengan mikroangiopati (disebut juga *thrombotic hypothesis*). Kelainan hemoreologik pada penderita DM berkaitan dengan aliran darah serta interaksi antara beberapa faktor yang berperan, seperti trombosit (agregasi trombosit), eritrosit (agregasi eritrosit), monosit, viskositas darah, viskositas plasma dan fibrinogen. Sedangkan aliran darah sangat bergantung pada viskositas darah. Faktor yang berperan pada viskositas darah adalah sebagai berikut (**GAMBAR 1.3**) :



GAMBAR 1. 3. Faktor-Faktor yang Berperan Pada Viskositas Darah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal di atas, timbul permasalahan :

1. Apakah angiopati diabetik penderita Diabetes Mellitus dapat diperbaiki dengan cara memperbaiki status hemoreologi dan profil lipidnya ?

2. Apakah dengan memperbaiki angiopati diabetik dapat meningkatkan Kualitas Hidup penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer tungkai bawah ?
3. Apakah dengan memperbaiki status hemoreologi serta profil lipid akan meningkatkan Kualitas Hidup penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer tungkai bawah ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa dengan mengurangi gangguan agregasi sel-sel darah dan Profil Lipid pada penderita DMTTI dapat diperbaiki angiopati diabetiknya, sehingga diharapkan akan meningkatkan kualitas hidup penderita DM yang mengalami GDPD tungkai bawah.

1.3.2 Tujuan khusus

Untuk mempelajari :

1. Pengaruh perbaikan profil lipid pada angiopati diabetik
2. Pengaruh perbaikan status hemoreologi pada angiopati diabetik
3. Pengaruh perbaikan profil lipid dan status hemoreologi pada angiopati diabetik
4. Pengaruh perbaikan angiopati diabetik pada kualitas hidup obyektif
5. Pengaruh perbaikan angiopati diabetik pada kualitas hidup subyektif
6. Pengaruh perbaikan profil lipid dan status hemoreologi pada kualitas hidup obyektif
7. Pengaruh perbaikan profil lipid dan status hemoreologi pada kualitas hidup subyektif

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah ditemukannya konsep baru bahwa dengan memperbaiki agregasi sel darah dan profil lipid dapat diperbaiki pula angiopati diabetik penderita DMTTI dengan GPDPD tungkai bawah, sehingga akan memperbaiki KH pada penderita DMTTI dengan GPDP.

Sedang manfaat klinik penelitian ini adalah ditemukannya cara meningkatkan kualitas hidup penderita DMTTI dengan vaskulopati tungkai bawah, dengan jalan memperbaiki agregasi sel darah serta profil lipidnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis pada Diabetes Mellitus

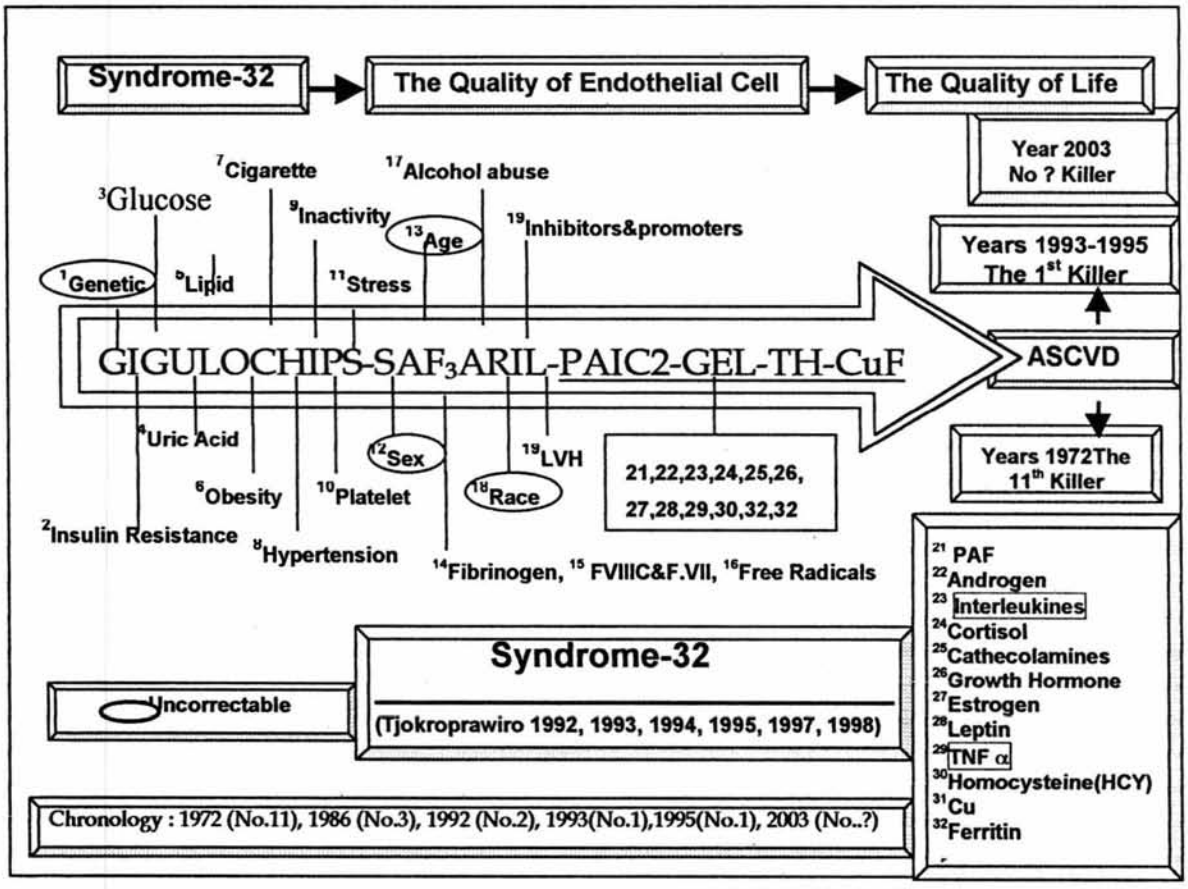
Aterosklerosis adalah pengerasan arteri yang disebabkan akumulasi kolesterol dalam dinding pembuluh darah akibat tidak imbangnya influks-efluks kolesterol (**Prabowo, 1995**).

Pada penderita DM, DMTI maupun DMTTI, kurang lebih 80% mortalitasnya disebabkan karena aterosklerosis, sedangkan 75% dari 80% tersebut disebabkan oleh aterosklerosis koroner. Banyak faktor penyebab aterosklerosis pada penderita DM, rupanya *dislipidemia diabetic* merupakan salah satu faktor utamanya (**Tjokroprawiro 1993a, 1993d, 1994b, 1995**).

Secara kronologi Tjokroprawiro menyimpulkan adanya 11 faktor penentu kualitas pembuluh darah, yaitu GGULIHOCIPS (1992), kemudian GIGULOCHIPS (1993) atau Sindroma-11. Pada tahun 1994 faktor penentu tersebut bertambah menjadi 20 faktor, sehingga disingkat menjadi GIGULOCHIPS – SAF_3ARIL Plus atau Sindroma-23.

Pada tahun 1996 faktor penentu kualitas pembuluh darah tersebut menjadi 27 dan disingkat dengan nama Sindroma-27 = GIGULOCHIPS-SAF_3ARIL-PAC_3GE. Sindroma-27 ini sekarang bertambah menjadi Sindroma-29 (GIGULOCHIPS-SAF_3ARIL-PAC_3 GEL-T. Sindroma-29 tersebut di atas terdiri dari : *Genetic, Insulin Resistance, Glucose, Uric Acid, Lipid, Obesity, Cigarette, Hypertension, Inactivity, Platelet Aggregation, Stress, Sex, Age, Fibrinogen, Factor VIIC, Free Radicals, Alcohol Abuse, Race, Inhibitors, Left Ventricle Hypertrophy, Platelet Activating Factor, Androgen, Cytokine, Cortisol, Catecholamine, Growth Hormon, Estrogen, Leptin dan TNF*α (dikutip dari : **Tjokroprawiro, 1997**). Pada tahun 1998 Sindroma tersebut menjadi Sindroma 30, yang

terdiri dari Sindroma 29 ditambah dengan Homocystein (dikutip dari : **Tjokroprawiro, 1998**). Pada tahun ini (1999) sindroma tersebut menjadi Sindroma 32, yakni Sindroma 30 ditambah dengan Cuprum dan Ferritin (dikutip dari : **Tjokroprawiro, 1999**).



GAMBAR 2.1. Tiga Puluh Dua Faktor Penentu Kualitas Sel Endotel serta Pembuluh Darah (**Tjokroprawiro, 1999**)

Menurut Tjokroprawiro (1999), kualitas pembuluh darah dipengaruhi oleh kualitas sel endotel, sedangkan kualitas pembuluh darah mempengaruhi Kualitas Hidup (KH) seseorang. Oleh karena itu perbaikan kualitas endotel akan meningkatkan kualitas hidup penderita. Dari 32 faktor penentu kualitas sel endotel diatas, faktor dislipidemia (lipid) serta faktor yang mempengaruhi trombosis seperti, fibrinogen, agregasi platelet memegang peranan yang utama pada kualitas sel endotel yang selanjutnya pada kualitas pembuluh darah dan akhirnya pada kualitas hidup seseorang.

Aterosklerosis Diabetik ialah terjadinya tumpukan *plaque* yang kekuningan (ateroma) yang berisi kolesterol, material lipoid dalam intima serta media dari arteri sedang dan besar (dikutip dari : **Tjokroprawiro, 1994b**).

Pembuluh arteri terdiri atas 3 bagian :

1. Intima, merupakan lapisan yang paling dalam dan langsung bersentuhan dengan aliran darah
2. Media
3. Adventitia.

Intima dan endotel sering dianggap sinonim, namun sebenarnya lapisan intima terdiri atas (dikutip dari : **Prabowo, 1995**) :

a. Lapisan endotel, adalah terdiri dari sel endotel yang melapisi seluruh dinding pembuluh darah
b. Lamina basalis
c. Lapisan subendotel, ialah yang terdiri atas berkas kolagen, fibril elastik, sel otot polos dan fibroblas.

Endotel membentuk suatu barier yang selektif terhadap lipid plasma serta resisten terhadap penempelan trombosit padanya dan akan menghindarkan timbulnya adesi dan agregasi trombosit. Adanya lesi endotel akan mempermudah timbulnya proses adesi dan agregasi tersebut. Meskipun aterosklerosis tergolong penyakit sistemik namun lesi atero-klerotik timbul pada tempat-tempat spesifik yang disebut *lesion prone.* Pada *lesion prone* mempunyai endotel yang lebih permeabel terhadap protein plasma (misalnya albumin, fibrinogen) dan kolesterol LDL dibandingkan *non-lesion prone* (dikutip dari : **Prabowo, 1995**).

2.1.1 Patogenesis aterosklerosis

Ada 4 macam teori tentang terjadinya aterosklerosis yang selama ini dikembangkan, ialah (dikutip dari : **Djokomoeljanto, 1993**) :

1. Teori lipid

   Lipoprotein dan terutama kolesterol terlibat dalam 3 tahapan proses ialah :

   a Meningkatnya transpor lipoprotein plasma dari darah ke dinding arteri

   b Penumpukan lipid di dinding arteri

   c Berkurangnya evakuasi lipid dari dinding ke luar.

2. Teori *response to injury* (**Ross, 1976**)

   Adanya kerusakan endotel pembuluh darah akan merangsang agregasi trombosit. Sedangkan faktor yang dikeluarkannya akan merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos. Jadi aterosklerosis merupakan suatu proses aktif yang melibatkan unsur spesifik dari proses inflamasi dengan unsur reparasi dari dinding arteri (**Donosepoetro, 1999**).

3. Teori *mesenchymal*

   Sel dinding pembuluh darah (*mesenchym*) merupakan titik tangkap faktor risiko dari proses aterogenesis, seperti kerusakan dan pembentukan yang terjadi secara terus-menerus.

4. Teori mutagen atau transformasi

   Dikatakan ateroma terjadi karena proliferasi tunggal sel otot polos, dan hal ini disebabkan oleh efek mitogen, seperti virus, karsinogen dan sebagainya. Hal tersebut akan berlanjut oleh karena pengaruh faktor risiko.

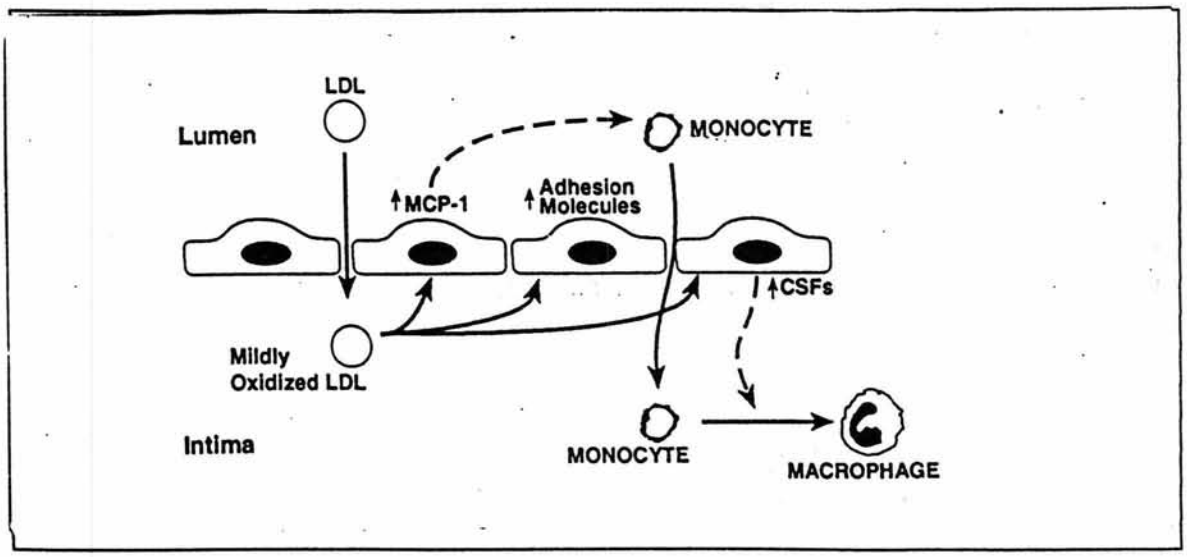
Dari 4 macam teori tersebut, yang kini mendapat dukungan adalah teori yang kedua (*respons to injury*), walaupun sebenarnya proses terjadinya aterosklerosis itu merupakan kombinasi beberapa faktor penyebab.

Proses aterosklerosis diawali oleh gangguan fungsi dan atau *injury* vaskuler endotel, diikuti oleh pengerahan limfosit, pembentukan makrofag, penimbunan lipid, proliferasi otot polos serta sintesis matriks ekstraseluler. Interaksi semua faktor tersebut di atas membentuk *plaque* (kerak) aterosklerotik. Proses aterosklerosis ada 2 fase, yaitu fase aterogenesis awal dan lanjut. Pada fase awal aterosklerosis, endotel mempunyai peran yang amat penting. Endotel yang utuh merupakan *barrier* yang selektif terhadap lipid plasma. Adanya lesi endotel akan mempermudah timbulnya adesi serta agregasi trombosit dan juga kebocoran (**Newby, 1997**).

Hiperkolesterolemia, hipertensi, komplek imun, epinefrin, virus, bakteri, nikotin dan homocystein dapat merusak endotel (**Tjokroprawiro, 1994**). Pada keadaan hiperkolesterolemia, terdapat peningkatan mobilisasi monosit pada tempat *lesion prone*. Pada tempat tersebut terjadi migrasi dan penumpukan monosit di ruang subendotel. Pada *lesion prone*, endotelnya lebih permeabel terhadap protein plasma dan kolesterol LDL, sehingga kolesterol LDL tersebut dapat masuk ke subendotel. Di subendotel LDL tersebut mengalami oksidasi (oleh radikal bebas) menjadi LDL teroksidasi ringan. LDL-teroksidasi ringan tersebut dapat merangsang endotel untuk (**Berliner, 1990; Cushing, 1990, Rajavashisth, 1990**) :

1. Mensintesis MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein-1*) yang dapat menarik monosit ke dinding arteri
2. Mensintesis molekul adesi monosit yang spesifik, yang merupakan perekat monosit pada endotel. Molekul adesi ini disebut *Selectin-E*, yang dahulunya dinamakan ELAM-1 (*Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1*).
3. Mensintesis M-CSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*), yang mendorong diferensiasi monosit menjadi makrofag (**GAMBAR 2.2**).

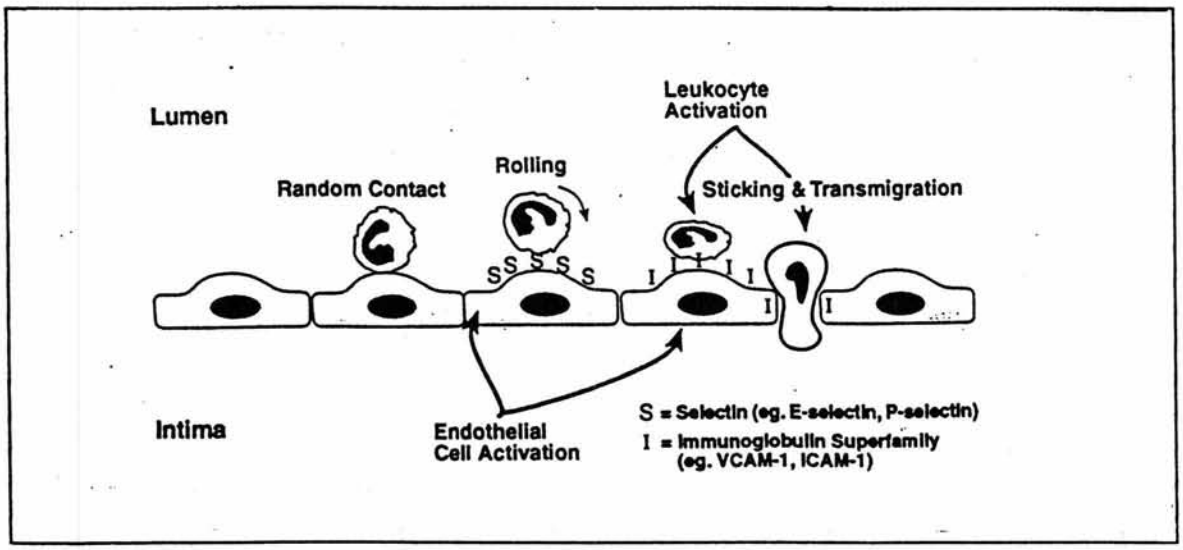
MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



GAMBAR 2.2. Efek LDL-teroksidasi ringan terhadap Monosit (**O'Brien, 1994**)

2.1.1.1 Mobilisasi monosit-makrofag

Dalam keadaan normal monosit terdapat pada endotel pembuluh darah yang intak. Pada keadaan hiperkolesterolemia terdapat peningkatan mobilisasi monosit pada tempat yang *lesion prone*. Pada tempat tersebut terjadi migrasi dan penumpukan monosit di ruang subendotel.



GAMBAR 2.3. Mobilisasi Monosit (**O'Brien, 1994**)

Monosit dalam darah secara acak dapat mengadakan kontak dengan endotel, penempelannya pada endotel melalui 2 tahapan, ialah (**Gambar 2.3**):

1. Tahap pertama disebut *rolling* (berguling-guling) : gerakan monosit diperlambat oleh *Selectin,* ialah *Selectin-P* dan *Selectin-E* (**Springer, 1990**)
2. Tahap yang kedua : monosit yang berguling-guling tersebut kemudian dengan mediator ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule-1*) dan VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) melekat dan mengadakan transmigrasi menembus endotel ke subendotel (**Springer, 1990**).

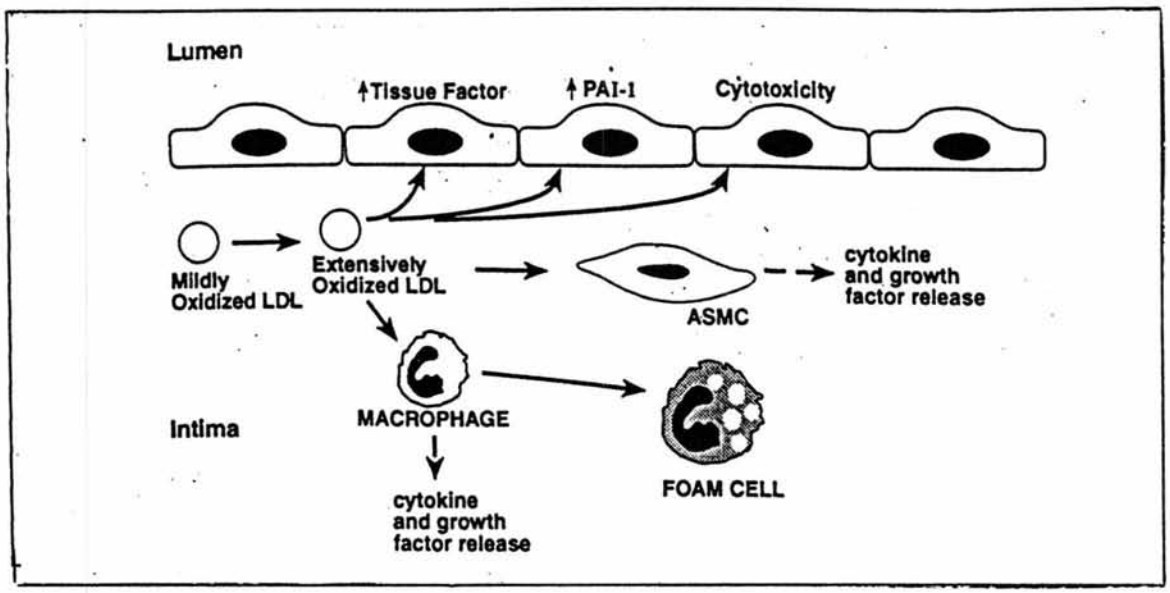
ICAM-1 dan VCAM-1 ini merupakan molekul adesi kelompok imunoglobulin yang disebut *intergrin*. Ikatan monosit pada *intergrin* ini dipererat oleh paparan sel tersebut pada lipoprotein, *growth factor*, *cytokine* atau faktor kemotaktik. *Selectin* dan *intergrin* merupakan mediator pergerakan monosit agar dapat menembus endotel arteri, dan vena .

2.1.1.2 Low density lipoprotein yang mengalami modifikasi

Struktur maupun fungsi LDL dapat mengalami modifikasi. Pada penderita DM, LDL dapat mengalami :

1. Modifikasi oksidatif
2. Glikasi non enzimatik.

Modifikasi LDL secara oksidatif dan glikasi ini akan merubah "status pengenalan" LDL sehingga LDL modifikasi tidak dikenal lagi oleh reseptor LDL yang normal (reseptor B/E, reseptor pada apolipoprotein B/E). Namun LDL modifikasi tersebut dikenali oleh reseptor *scavenger* makrofag, sehingga kolesterol yang dikandung oleh LDL tersebut masuk ke dalam makrofag. Oleh karena reseptor *scavenger* ini bersifat *non-down regulation* (*up regulation*), maka kolesterol ditangkap tanpa mengenal kenyang dan makrofag tersebut berobah menjadi *foam cell* (**Brown, 1983**).



GAMBAR 2.4. Efek Biologik LDL Teroksidasi Ekstensif Terhadap Monosit / Makrofag (**O'Brien, 1994**).

LDL yang telah teroksidasi tersebut diatas, tidak dapat diikat oleh reseptor LDL yang normal, dan dapat menyebabkan berbagai keadaan proaterogenik yaitu (**Steinberg, 1990; Witztum, 1993**) :

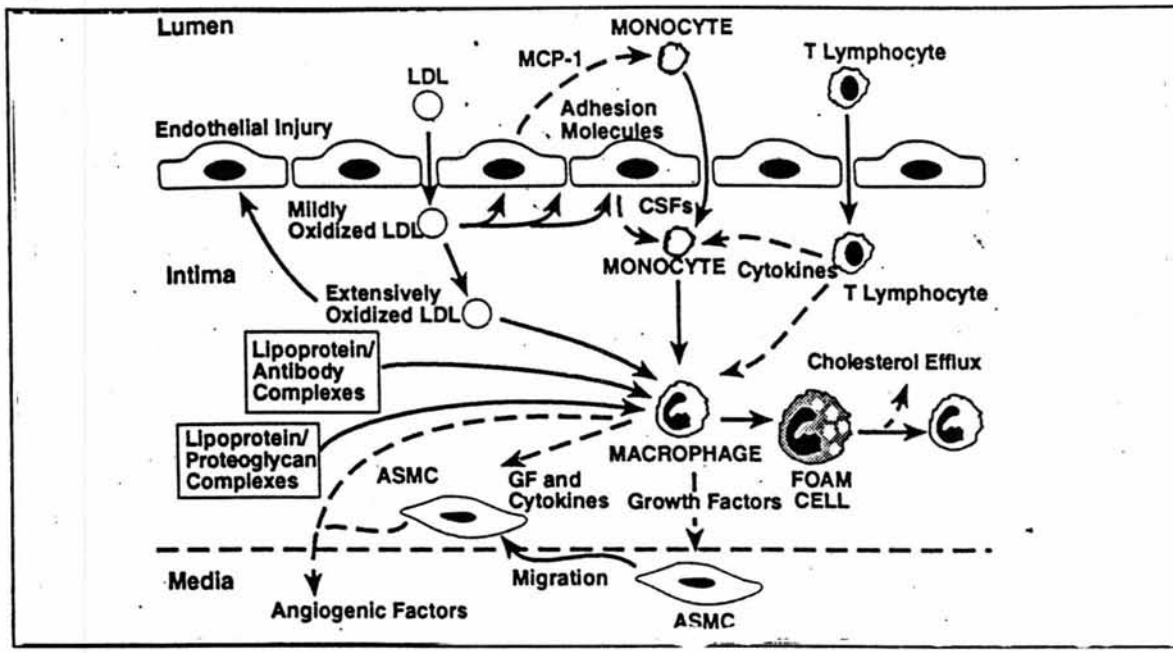
1. Mendorong terjadinya trombosis, dengan jalan merangsang sel endotel untuk melepaskan *tissue factor* dan *Plasminogen Activating Inhibitor* (PAI-1).
2. Merusak sel endotel secara langsung lewat efek sitotoksisitasnya
3. LDL teroksidasi tersebut ditangkap oleh makrofag serta sel otot polos arteri (ASMC = *Arterial Smooth Muscle Cell*) dan terbentuklah *foam cell*
4. Makrofag dan ASMC tersebut mensintesis *proatherogenic growth factor* dan *cytokine*.

Penangkapan kolesterol : hampir seluruh sel menangkap kolesterol eksogen dengan reseptor LDL. Apabila kadar kolesterol dalam sel meningkat, terjadilah *down regulation* dari jumlah reseptor LDL, akibatnya asupan kolesterol menurun, sehingga tidak terjadi penumpukan kolesterol di dalam sel (**Brown, 1983**).

2.1.1.3 Pengangkutan kembali kolesterol

Yang berperanan dalam pengangkutan kembali kolesterol ialah HDL dan Apo-E. HDL terikat pada permukaan sel dan akan merangsang transport kolesterol intraseluler kepermukaan sel dan selanjutnya diabsorpsi oleh HDL (**Slotte, 1987**). Apo-E yang dihasilkan makrofag akan terikat pada partikel HDL, kemudian lipoprotein tersebut akan dibersihkan oleh hepar (**O'Brien, 1992**).

Secara keseluruhan proses aterogenesis adalah sebagai berikut (**GAMBAR 2.5**) :



GAMBAR 2.5. Proses Atherogenesis (**O'Brien, 1994**)

Lipoprotein yang berlebihan dalam darah (seperti misalnya LDL) dapat menyebabkan tertumpuknya lipoprotein pada intima. Lipoprotein tersebut kemudian mengalami oksidasi ringan (*mild oxidative*) di ruang subendotel dan membentuk *mildly oxidized LDL*. *Oxidized LDL* tersebut dapat merangsang sel endotel untuk membentuk faktor kemotaktik yang dapat menarik monosit masuk ke ruang subendotel. *Oxidized LDL* akan merangsang sel endotel untuk mensekresi CSF, dan faktor ini akan menyebabkan deferensiasi monosit menjadi makrofag. *Cytokine* yang disekresi oleh limfosit T akan

mengaktifkan makrofag, dan mengakibatkan pelepasan beberapa *growth factor* dan *cytokine*, yang bekerja pada ASMC intima dan media agar berproliferasi, migrasi dan mensintesis matriks protein. Makrofag dan ASMC mensekresi faktor angiogenik yang merangsang pertumbuhan neovaskuler vasa vasorum.

Ada beberapa tipe *modified lipoprotein* pada penderita DM yang tidak terkontrol dengan baik ialah *advanced glycation end product, modified LDL, oxidized LDL (ox-LDL)* dan *glycosidized LDL*. Menurut beberapa peneliti bentuk-bentuk modifikasi LDL tersebut di atas bersifat imunogenik dan merangsang pembentukan auto antibodi dan kompleks imun (**Witztum, 1993**).

Ikatan kompleks imun dengan LDL tersebut (LDL-IC) sangat efektif mengubah makrofag yang berasal dari monosit menjadi sel busa *(foam cell)*. Selain dari itu LDL-IC juga dapat mengaktifkan makrofag untuk melepaskan *cytokine* seperti interleukin (IL) 1β dan *tumor necrosis factor* (TNF)α. Begitu pula makrofag yang teraktivasi akan melepaskan radikal oksigen aktif yang berperan pada proses oksidasi LDL di subendotel, sehingga hal tersebut diatas merupakan "lingkaran setan" tersendiri yang menyebabkan aterosklerosis (**Steinberg, 1989**). Akhirnya LDL-IC ini dapat mendorong reseptor LDL untuk *over* ekspresi yang berlebihan di makrofag, sehingga LDL dapat terus menerus masuk ke dalam sel (*influx*). Diduga paparan LDL-IC pada makrofag ini mempercepat proses aterosklerosis pada penderita DM.

2.1.2 Dislipidemia Diabetik dan Aterosklerosis

Kelainan lipoprotein yang sering terjadi pada penderita DMTTI adalah : peningkatan kadar VLDL yang banyak mengandung trigliserida, menurunnya HDL, sedangkan kadar LDL dapat normal atau meningkat (**Dunn, 1992**). Kenaikan VLDL tersebut akibat

meningkatnya sintesis VLDL dan apolipoprotein (Apo)B pada hepar, serta menurunnya *clearance* VLDL.

Penurunan kadar HDL pada penderita DMTTI, akibat meningkatnya katabolisme apo A-I yang ditandai terutama dengan menurunnya subfraksi HDL_2. HDL_2 inilah yang berperan dalam mencegah timbulnya aterosklerosis.

Pada penderita DMTTI kadar kolesterol LDL biasanya tidak jelas meningkat, namun kadar apo B LDL sering meningkat dan partikel LDL pada DMTTI biasanya juga abnormal (**Dunn, 1988**). Pada penderita DM partikel LDL berperangai dalam 2 pola, ialah pola A terdiri dari LDL_1 dan LDL_2, dan pola B yang terdiri dari LDL_3 yang lebih padat dan lebih kecil.

Pada DMTTI, yang pada umumnya disertai resistensi insulin, didapatkan LDL pola B yang meningkat. LDL pola B ini merupakan *modified* LDL yang mudah ditangkap oleh makrofag di dalam subendotel dan kemudian akan menjadi sel busa serta selanjutnya menjadi ateroma (**Blum, 1989; Tjokroprawiro, 1993c**).

Hipertrigliseridemia pada penderita DMTTI dapat mengakibatkan :

a. Meningkatnya remnan kilomikron

b. Meningkatnya remnan VLDL

c. Meningkatnya *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL)

d. Meningkatnya *small dense* LDL

e. Menurunnya HDL

2.1.3 Glikosilasi dan oksidasi

Pada penderita DMTTI yang tidak teregulasi dengan baik akan terjadi proses glikosilasi, karbamilasi serta oksidasi lipoprotein. Glikosilasi LDL ada kaitannya dengan pembentukan sel busa. Selain itu VLDL dapat pula mengalami glikosilasi, yang

meningkat pada hiperglikemia dan menurun kembali apabila hiperglikemianya terkontrol dengan baik.

Glikosilasi HDL yang dapat menyebabkan penurunan efluks kolesterol intraseluler, oleh karena terganggunya pengikatan HDL pada reseptornya. Oksidasi HDL menghasilkan *oxydized-HDL* yang dapat menurunkan kemampuan HDL tersebut untuk mengikat ester kolesterol pada makrofag. Proses tersebut di atas ikut berperan dalam proses aterogenesis pada penderita DM.

2.1.4 *Advanced Glycosylated End product* (AGE)

Glikosilasi lipoprotein serta protein lain dapat membentuk AGE, yang dapat berperan pada aterogenesis dengan cara sebagai berikut (**Tjokroprawiro, 1993c**) :

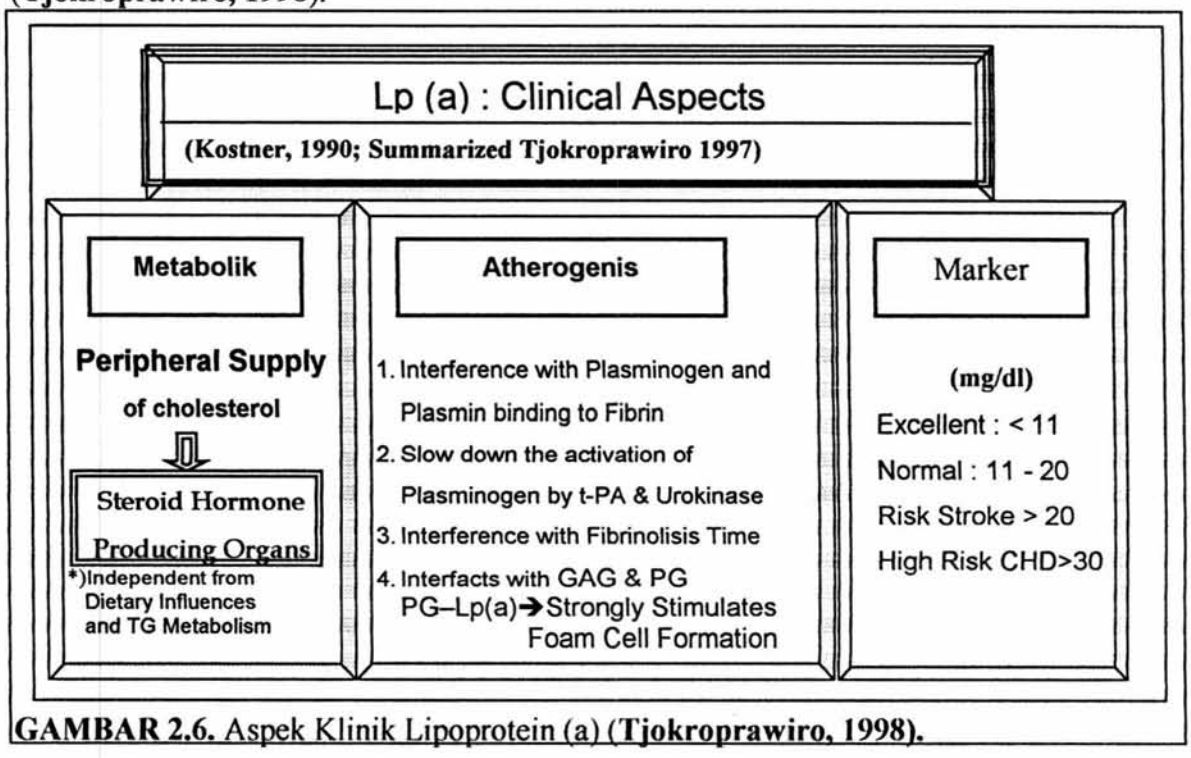
a. Penumpukan AGE pada dinding arteri (*LDL trapping*).
b. Perubahan permeabilitas, adesi sel serta keadaan prokoagulan sel endotel.
c. Peningkatan aktivitas dan kemotaksis monosit atau makrofag. Penumpukan ester kolesterol serta sekresi *cytokine* dan *growth factor* oleh monosit atau makrofag.
d. Proliferasi sel otot polos (SMC).

2.1.5 Keadaan prokoagulan (*procoagulant state*)

Pada penderita DMTTI sering terjadi hipertrigliseridemia. Hipertrigliseridemia ini berkaitan dengan peningkatan aktivitas faktor VII dan X, peningkatan konsentrasi *Plasminogen Activating Inhibitor* (PAI-1), serta peningkatan agregasi trombosit. Keadaan tersebut di atas dapat mempercepat proses aterogenesis pada penderita DMTTI.

2.1.6 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) atau Lp(a) merupakan faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan Gangguan Pembuluh Darah Otak (GPDO), yang berdiri sendiri (*independent*) dan tidak berkaitan dengan fraksi lipid atau lipoprotein lain serta dipengaruhi faktor genetik. Ada 3 aspek klinik dari Lp (a) ialah metabolik, aterogenik, serta Lp(a) sebagai *marker* (GAMBAR 2.6). Aspek metabolik Lp(a) adalah perannya sebagai pemasok kolesterol di perifer untuk pembentukan hormon steroid dalam oragn-organ. Kadar Lp(a) tersebut tidak dipengaruhi oleh diet serta metabolisme trigliserida. Sedang aspek aterogeniknya adalah sebagai berikut, Lp (a) terdiri dari LDL dan Apoprotein (a) yang mirip plasminogen (PLG). Akibatnya peningkatan kadar Lp (a) ini dapat meningkatkan aktivitas aterogenik dan trombogenik. Lp (a) dapat menghambat proses fibrinolisis karena bersaing dengan plasminogen (PLG) untuk berikatan dengan fibrin. Selain itu Lp (a) menghambat aktivasi PLG pada permukaan fibrin. Lp (a) merangsang PAI-1 pada sel endotel, sehingga menghambat proses fibrinolisis. Ikatan Lp (a) fibrin akan menyatu dengan intima dinding pembuluh darah, sehingga menambah pembentukan *plaque* (kerak) aterosklerotik (**Tjokroprawiro, 1998**).



GAMBAR 2.6. Aspek Klinik Lipoprotein (a) (**Tjokroprawiro, 1998**).

Selain itu Lp(a) menurunkan aktivitas plasminogen oleh t-PA dan urokinase serta interaksinya dengan *Glucose Amino Glycans* (GAG) dan *Prostaglandin* (PG) merangsang pembentukan *foam cell.*

Lp(a) dapat sebagai *marker* untuk terjadinya *stroke* apabila > 20 ng/dl, merupakan faktor risiko PJK bila > 30 ng/dl. Harga normal Lp(a) adalah 11-20 ng/dl dan dikatakan *excellent* apabila < 11 ng/dl (**Tjokroprawiro, 1998**).

Sampai saat ini belum ada obat yang mampu dan aman untuk menurunkan kadar Lp (a), walaupun akhir-akhir ini dikatakan ada beberapa obat yang mampu untuk menurunkan kadar Lp (a) tersebut, seperti niacin, tamoxifen, neomycin serta bezafibrat.

2.1.7 Fibrinogen

Fibrinogen merupakan glikoprotein yang besar (340.000 Dalton) dengan 3 pasang rantai polipeptide (Alpha, Beta dan Gamma). Harga normal 1.5 - 4.5 g/l, tetapi kadar >3.2 g/l sudah dapat mengganggu reologi.

Dalam plasma selain agregasi trombosit, fibrinogen mempunyai hubungan erat dengan peningkatan viskositas darah dan plasma, peningkatan agregasi eritrosit, peningkatan adesi lekosit. Fibrinogen juga dapat mengalami agregasi dan berikatan dengan protein plasma lain, dan membentuk kompleks protein yang cukup besar dan terjadilah *fibrin clots* (**Tjokroprawiro 1994c**). Fibrinogen plasma merupakan prediktor yang penting untuk Penyakit Metabolik Kardiovaskuler (PMKV).

2.2. Hemoreologik pada diabetes mellitus

Hemoreologik ialah pengertian dasar patofisiologis berbagai penyakit yang berhubungan dengan aliran darah dan interaksi antara beberapa faktor yang berperan yaitu dinding pembuluh darah, eritrosit, lekosit dan trombosit. Sebagai suatu cabang keilmuan, hemoreologik baru berkembang sejalan dengan perkembangan ilmu kedokteran pada tahun 1960 (**Mc Millan, 1993**)..

Kelancaran aliran darah normal dipertahankan oleh 3 faktor utama, yaitu (**Müller, 1983**) :

1. Tenaga pendorong : faktor yang sangat bergantung pada curah jantung
2. Pembuluh darah : faktor yang bergantung pada diameter serta kondisi pembuluh darah itu sendiri, dan
3. Kelancaran aliran darah : yang bergantung pada viskositas darah.

Sedang viskositas darah ditentukan oleh (**Müller, 1981**) :

a. Hematokrit

b. Viskositas plasma

c. Deformabilitas dan agregasi eritrosit

d. Agregasi trombosit dan

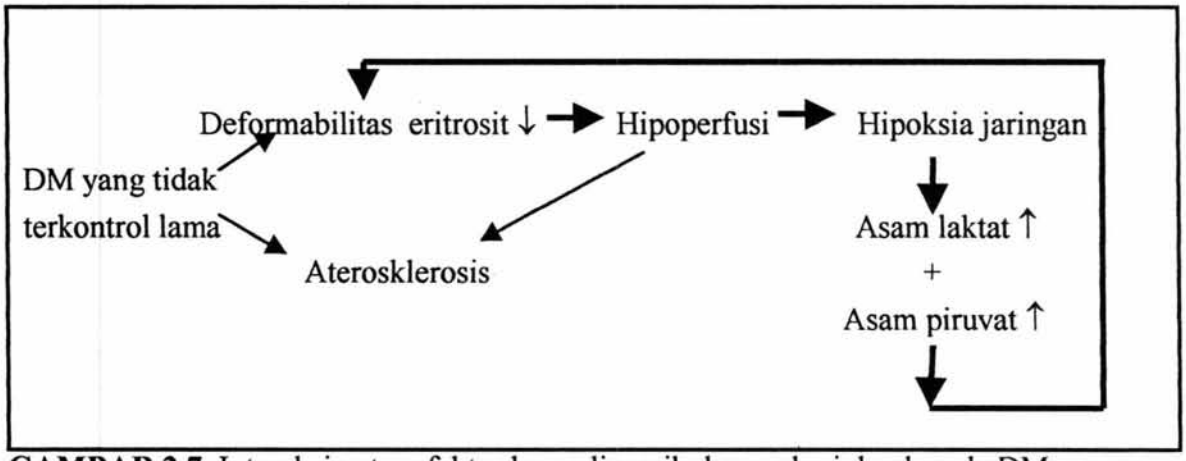
e. Jumlah monosit.

Sedangkan viskositas plasma tergantung pada kadar lipid dan protein darah, terutama fibrinogen. Efek protein pada aliran darah tergantung pada bentuk serta konsentrasi protein tersebut (**Mc Millan, 1993**).

Interaksi antara faktor hemodinamik dan reologi darah akan menentukan aliran darah. Sebagai contoh, pada aterosklerosis terjadi hipoperfusi yang dapat mengakibatkan terjadinya hipoksia jaringan, sehingga terjadilah proses oksidasi yang tidak sempurna, dengan akibat terbentuknya asam laktat serta asam piruvat. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya asidosis dan keadaan asidosis ini menyebabkan berkurangnya

deformabilitas eritrosit. Deformabilitas eritrosit ini menyebabkan eritrosit tersebut tidak dapat melalui kapiler, sehingga menyebabkan hipoperfusi dengan akibat terjadinya hipoksia.

Pada penderita DM yang tidak terkontrol dengan baik, dalam jangka yang lama, akan mudah mengalami aterosklerosis. Selain daripada itu keadaan hiperglikemia yang lama dapat menurunkan deformabilitas eritrosit. Aterosklerosis serta menurunnya deformabilitas eritrosit tersebut di atas dapat menyebabkan hipoksia jaringan. Hipoksia jaringan ini menyebabkan tertumpuknya asam laktat dan asam piruvat di jaringan, sehingga terjadi asidosis di tempat itu. Asidosis ini menyebabkan berkurangnya deformabilitas eritrosit. Pada akhirnya akan didapatkan suatu lingkaran setan karena gangguan deformabilitas itu sendiri menyebabkan hipoksia seperti bagan di bawah ini.



GAMBAR 2.7. Interaksi antara faktor hemodinamik dan reologi darah pada DM yang yang tidak terkontrol lama.

Sebetulnya pada keadaan normal, aliran darah dalam mikrosirkulasi dipertahankan oleh *autoregulasi*, yang mempunyai variasi viskositas yang amat kecil.

Penurunan lokal tekanan *gradient* akan menyebabkan refleks vasodilatasi, sehingga meningkatkan aliran darah, dengan akibat *supply* oksigen dan nutrisi serta pembuangan sisa metabolisme menjadi normal kembali.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Pada obstruksi arteri akibat aterosklerosis, tekanan *post-stenotic* menurun, sehingga mekanisme autoregulasi tersebut di atas tidak adekuat untuk mempertahankan aliran mikrosirkulasi. Pada kasus ini, aliran darah tersebut terutama bergantung pada viskositasnya (**Müller, 1981**).

Kadar fibrinogen, haptoglobin dan globulin total pada penderita DM meningkat dan ketiga komponen plasma tersebut mempunyai peranan untuk meningkatkan viskositas plasma. (**Mc Millan, 1993**).

2.2.1 Patofisiologi

Untuk menjamin kelangsungan hidup sel atau organ tubuh diperlukan dua hal yang penting, ialah :

1. Nutrisi yang cukup, seperti glukosa, asam amino, lemak, vitamin, mineral dan zat asam
2. Pengangkutan zat-zat toksik seperti amoniak, karbondioksida yang lancar.

Sel epitel, jaringan ikat, otot dan saraf berada dalam ruang interstitial dan mengam-bil nutrisi dari ruang tersebut. Sehingga dapat dimengerti, apabila kelangsungan hidup sel tersebut bergantung pada jumlah glukosa serta oksigen yang tersedia di dalam ruang interstitial, yang diantarkan melalui aliran darah pembuluh kapiler. Darah menerima oksigen dari paru dan glukosa dari usus serta hati, dan kemudian diantarkan ke ruang interstisial.

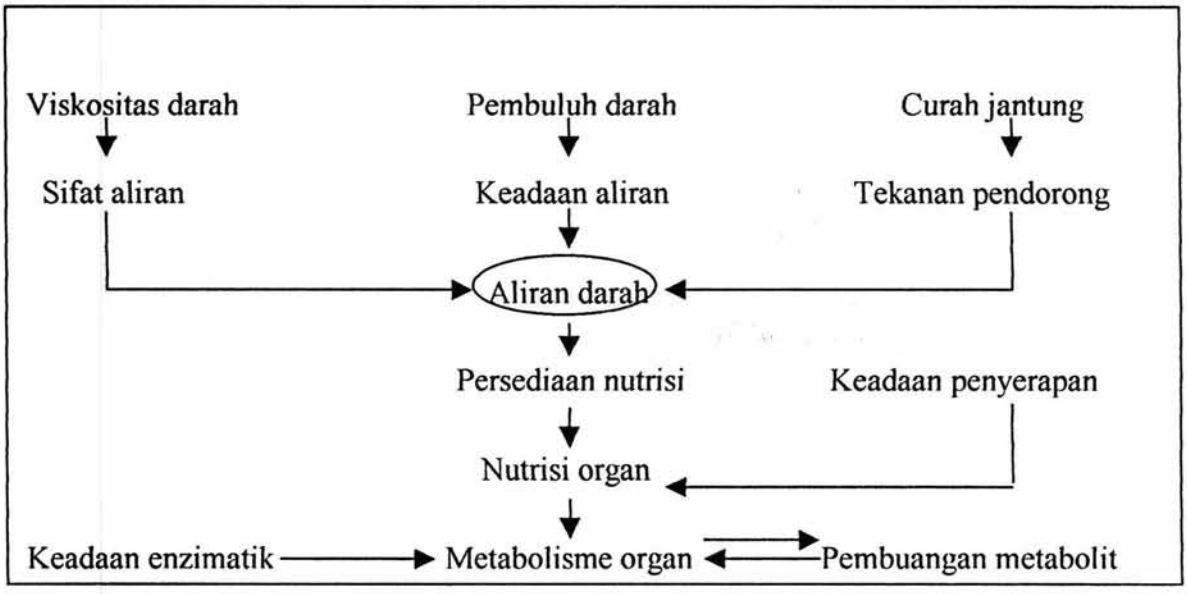
Pengangkutan zat toksik seperti karbon dioksida dan amoniak dari ruang interstisial sama pentingnya dengan pengadaan *(supply)* zat esensial untuk menjamin fungsi normal organ tubuh. Dengan cara yang sama, darah mengantarkan hormon, lemak, asam amino, vitamin, dan mineral ke ruang interstisial dan mengangkut keluar urea dan asam yang dikonjugasi. Selain itu darah juga menjamin volume air dalam ruang interstisial.

Komposisi darah tidak bersifat statis. Semua unsur yang ikut berperan (eritrosit, trombosit, protein plasma dan substansi lain yang larut) berada hanya dalam satu kompartemen tertentu dan dalam waktu atau periode tertentu. Inilah sebabnya mengapa konsentrasi elemen ini memiliki suatu keseimbangan yang dinamis antara pembentukan dan penghancuran, ambilan dan pembuangannya.

2.2.1.1 Aliran darah

Aliran darah ditentukan oleh beberapa faktor yang dapat dikelompokkan dalam 3 golongan, yaitu : sifat darah, kondisi aliran, dan tekanan pendorong. Secara sederhana, sifat darah dapat diartikan sebagai fluiditas atau keenceran darah, yang ditentukan oleh komposisi darah; kondisi aliran adalah keadaan tempat aliran darah yang ditentukan oleh kondisi pembuluh darah. Sedangkan tekanan pendorong adalah tenaga pendorong darah yang bergantung pada curah jantung.

Faktor-faktor tersebut di atas saling berkaitan serta secara keseluruhan ikut menentukan.



GAMBAR 2.8. Faktor yang berperan dalam hemoreologik.

Aliran darah rerata (Q) didapat dari selisih tekanan arteri (Pa) dengan tekanan vena (Pv) dibagi resistensi (R).

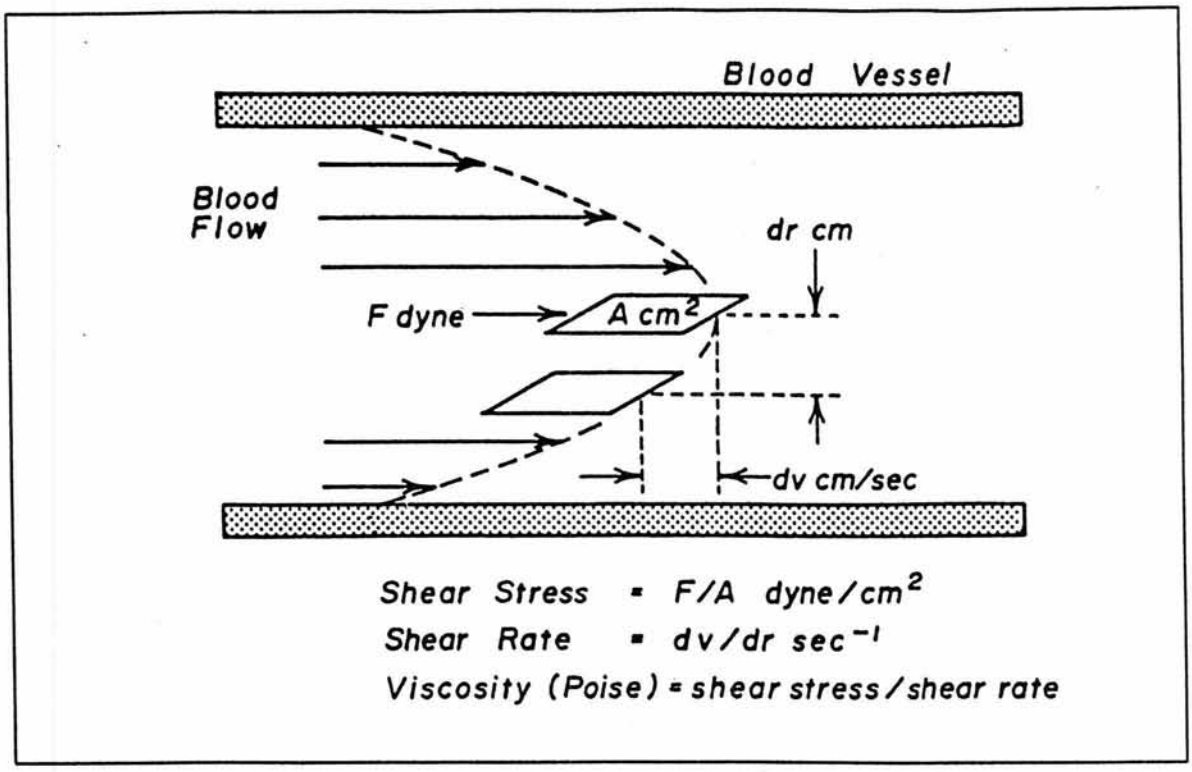
Resistensi adalah interaksi antara tahanan pembuluh darah (H) dengan viskositas darah (nB), atau apabila dirumuskan sebagai berikut (**Mc Millan, 1993**) :

$$Q = \frac{(Pa) - (Pv)}{H \times (nB)}$$

Q = aliran darah rata-rata
Pa = tekanan darah arteri
Pv = tekanan darah vena
nB = viskositas darah
H = tahanan pembuluh darah

2.2.1.2 *Shear rate* dan *shear stress*

Walaupun viskositas darah merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan resistensi aliran kardiovaskular, faktor rintangan pembuluh darah masih tetap merupakan perhatian besar. Akhir-akhir ini peranan hemoreologik dalam hemodinamik kardiovaskular sudah banyak mendapat perhatian. Parameter reologik yang khusus menentukan aliran darah adalah *shear rate* dan *shear stress. Shear rate* ialah perbedaan antara kecepatan satu lapis cairan dengan lapisan lainnya yang berdekatan, dibagi dengan jarak antara kedua lapisan tersebut, dan dinyatakan dengan satuan per detik (cm/detik per cm^2). Pada geometri pembuluh darah tertentu *shear rate* merupakan fungsi utama aliran darah rata-rata, seperti yang dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



GAMBAR 2.7. *Shear Rate* **(O'Brian, 1994).**

Shear stress ialah tenaga yang bertindak langsung sejajar dengan permukaan pembuluh darah pada setiap unit luas aliran cairan dan dinyatakan dengan satuan *dyne/cm*^{2}, dalam rumus :

$$\textit{Shear stress} = \frac{(p).r}{2L}$$

p = penurunan tekanan (p_1 - p_2)

r = radius pembuluh darah

L = panjang pembuluh darah

Hubungan antara viskositas dengan *shear rate* dan *shear stress* dapat dilihat pada rumus berikut ini :

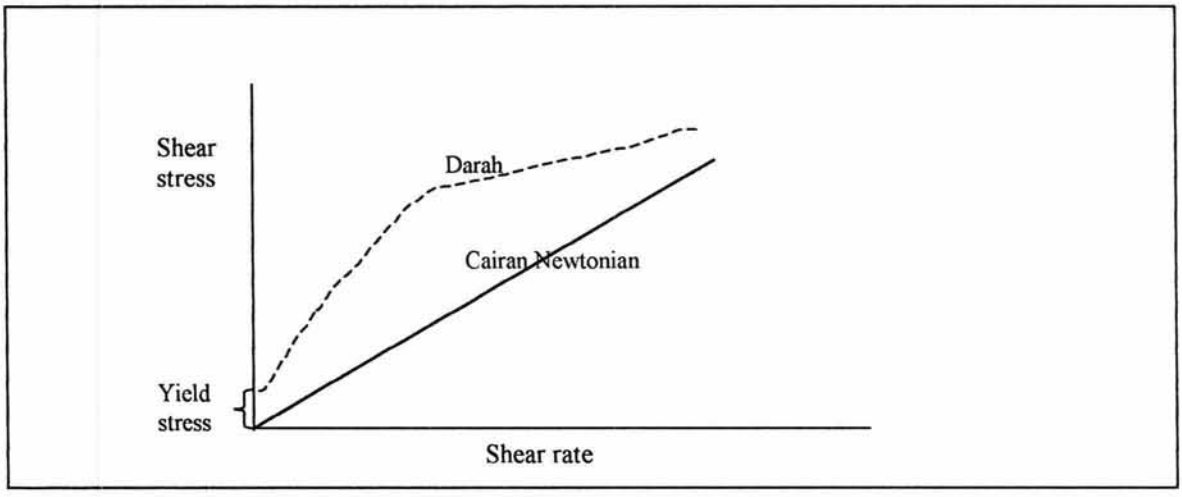
$$\text{Viskositas} = \frac{\textit{Shear stress}}{\textit{Shear rate}}$$

Satuan viskositas darah ialah *poise (dyne sec/cm).*

Viskositas darah diukur dengan viskosimeter. Viskositas darah normal ialah 3,5 - 4,5, sedang viskositas plasma sebesar 1,4 - 1,8 *Centipoise* (Cp).

Pada penderita DM viskositas darah meningkat, akibatnya *shear stress* meningkat pula. Peningkatan *shear stress* (daya robek) tersebut akan mempermudah terjadinya robekan *plaque* (kerak). Apabila ini terjadi pada arteri koroner dapat menyebabkan perluasan infark dengan menghambat aliran darah kolateral (**Clement, 1993**).

Viskositas cairan yang bersifat homogen seperti air dan plasma tidak bervariasi dengan keadaan aliran dan disebut sebagai cairan *Newtonian*. Darah mempunyai viskositas yang bervariasi, yang disebabkan adanya agregasi dan deformabilitas eritrosit, trombosit dan lekosit. Oleh karena itu darah bukan merupakan cairan Newtonian seperti terlihat pada **GAMBAR 2.10** di dibawah ini.



GAMBAR 2.10. Viskositas Darah Non-Newtonian (**Lowe, 1981**).

Kegagalan atau ketidak berhasilan pengobatan dengan vasodilator selama ini disebabkan oleh karena hanya ditujukan pada pembuluh darah (melebarkan) tanpa memperhatikan viskositas darah. Padahal seperti dijelaskan di atas, resistensi ditentukan oleh tahanan pembuluh darah dan viskositas. Resistensi akan bertambah bila terjadi vasokonstriksi pembuluh darah atau viskositas yang meningkat, sebaliknya, resistensi akan berkurang bila terjadi vasodilatasi pembuluh darah atau menurunnya viskositas.

Sebagai hasil akhir, aliran darah berkurang apabila resistensi meningkat, dan sebaliknya aliran darah akan bertambah apabila resistensi berkurang.

2.2.1.3 Hematokrit

Sudah dibuktikan adanya hubungan nyata antara viskositas darah dengan aliran darah, yaitu aliran darah akan lebih lambat apabila viskositas darah meningkat.

Salah satu faktor yang menentukan viskositas darah ialah hematokrit di samping viskositas plasma, deformabilitas dan agregasi eritrosit, koagulasi darah, agregasi trombosit dan jumlah leukosit. Pengaruh hematokrit terhadap viskositas ialah kenaikan hematokrit tersebut sebanding dengan kenaikan viskositas darah sampai pada batas tertentu dan viskositas darah akan meningkat secara tajam bila hematokrit di atas 55%. Ini berarti ada satu tingkat optimum hematokrit yang terbaik untuk mengantarkan oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Dalam keadaan fisiologik, keadaan ini dicapai bila hematokrit antara 40-50%. Atas dasar inilah, maka pada penderita polisitemia diusahakan agar hematokrit kurang dari 55% dengan cara menyadap darah (**Ernst, 1986**).

2.2.1.4 Viskositas plasma

Viskositas plasma terutama ditentukan oleh fibrinogen dan protein lainnya seperti haptoglobin dan globulin. Pada makroglobulinemia, protein dengan berat molekul yang tinggi bertindak sebagai jembatan penghubung antar eritrosit, sehingga eritrosit bergerombol dan membentuk suatu keadaan yang disebut *Rouleaux formation*. Eritrosit yang bergerombol ini nanti akan mengalami agregasi sehingga fungsi eritrosit sebagai pengangkut O_2 terganggu. Akibatnya terjadi gangguan pengangkutan nutrien dan oksigen pada mikrosirkulasi ke jaringan tubuh (**Barnes, 1977**).

2.2.1.5 Deformabilitas dan agregasi eritrosit

Seperti kita ketahui diameter eritrosit adalah 8 μm, namun eritrosit harus dapat melewati kapiler dengan diameter 3 μm. Hal ini hanya mungkin terjadi apabila eritrosit dapat mengubah bentuk (deformabilitas) sehingga dapat melewati kapiler, terutama dalam mikrosirkulasi. Pada penderita DM yang tidak terkontrol dengan baik dalam jangka lama, terjadi peningkatan proses glikosilasi hemoglobin, sehingga terjadi kenaikan kadar HbA_{1c}. Akibatnya eritrosit menjadi kaku, sehingga deformabilitas eritrosit akan berkurang (**Hendromartono, 1998**).

Deformabilitas eritrosit ditentukan pula oleh perubahan osmolaritas darah. Misalnya asidosis dapat menurunkan deformabilitas eritrosit. Selain dari pada itu deformabilitas eritrosit ditentukan pula oleh :

a. Defek membran eritrosit, walaupun derajat kelenturan membran sel ini masih diperdebatkan, misalnya pada orang tua.
b. Bentuk dan keadaan eritrosit itu sendiri
c. Viskositas dalam isi eritrosit itu sendiri juga mempengaruhi kesanggupan eritrosit untuk mengubah bentuk
d. Gangguan elektrolit (hiperkalsemia)
e. Kadar ATP yang menurun.

Pada kasus gangren diabetes didapatkan adanya hubungan antara derajat deformabilitas eritrosit dan beratnya gejala klinik (**Harsono, 1995**).

Di laboratorium penilaian deformabilitas eritrosit dilakukan dengan mengukur derajat agregasi eritrosit dalam medan listrik baku (agregometer eritrosit dari Myrene). Dengan alat tersebut dapat disimulasi dua keadaan aliran darah, yaitu : keadaan dipembuluh darah besar (MEA_1) dan pembuluh darah kecil (MEA_2) (**Mc Millan, 1982**).

Nilai rujukan untuk MEA_1 adalah 1.0 - 3.0 satuan M (Myrene) untuk pria dan 1.2 - 2.5 satuan M untuk wanita. Nilai rujukan untuk MEA_2 adalah 2.0 - 14.0 satuan M untuk pria dan 9.0 - 130 satuan M untuk wanita.

2.2.1.6 Agregasi trombosit

Peran trombosit pada koagulasi darah disebabkan oleh adanya hipoksia jaringan yang menimbulkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, dan pembengkakan sel endotel. Keadaan ini menyebabkan keluarnya prokoagulan, kinine dan trombokinase. Prokoagulan tersebut menimbulkan adesi antar trombosit, dan selanjutnya dibebaskan *Adenosine Diphosphate* (ADP) dan serotonin. ADP yang bebas tadi merangsang agregasi trombosit lainnya, sedang serotonin yang bebas menyebabkan vasokonstruksi pembuluh darah, sehingga hipoksia jaringan bertambah (**Müller, 1980**).

Di laboratorium tes agregasi trombosit dikerjakan dengan trombosit agregometer (*trombosit analyser profiler*) dan sebagai zat pencetus digunakan : ADP, kolagen, epinefrin, asam arakhidonat dan PAF (*Platelet Activating Factor*).

Tiap-tiap faktor pencetus mempunyai pola yang khas, misalnya :

a. ADP dan epinefrin mempunyai gelombang agregasi primer dan sekunder, sedang faktor pencetus yang lain hanya mempunyai gelombang primer. Kadar ADP yang terendah yang masih dapat mencetuskan agregasi merupakan parameter yang penting untuk menilai derajat hiperkoagulabilitas.
b. Gangguan agregasi trombosit terhadap pencetus asam arakhidonat menunjukkan adanya gangguan pada sintesis Tromboksan A_2.
c. PAF adalah faktor pencetus yang berkaitan dengan derajat reaktivitas monosit, terutama pada reaksi keradangan imunologik.

Telah diketahui bahwa agregasi trombosit penting bagi terjadinya trombosis. Trombosit penderita DM mempunyai sifat antara lain (**Tjokroprawiro, 1986b**) :

1. Mudah mengalami adesi (bekerja sama dengan Faktor VIII Related : *van Willebrand Factor* dan endotel dan glikoprotein I dari trombosit)
2. Mudah terjadi agregasi (dibantu oleh glikoprotein II dan III trombosit).
3. Agregasi trombosit, fibrinogen serta trombosit tersebut mempermudah terbentuknya mikrotrombus.
4. Umur trombosit penderita DM lebih pendek, dan mengeluarkan bahan yang memudah-kan koagulasi dan *growth factor* yang merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah (merupakan salah satu mekanisme terbentuknya mikro angiopati diabetik).

2.2.1.7 Aktivasi monosit

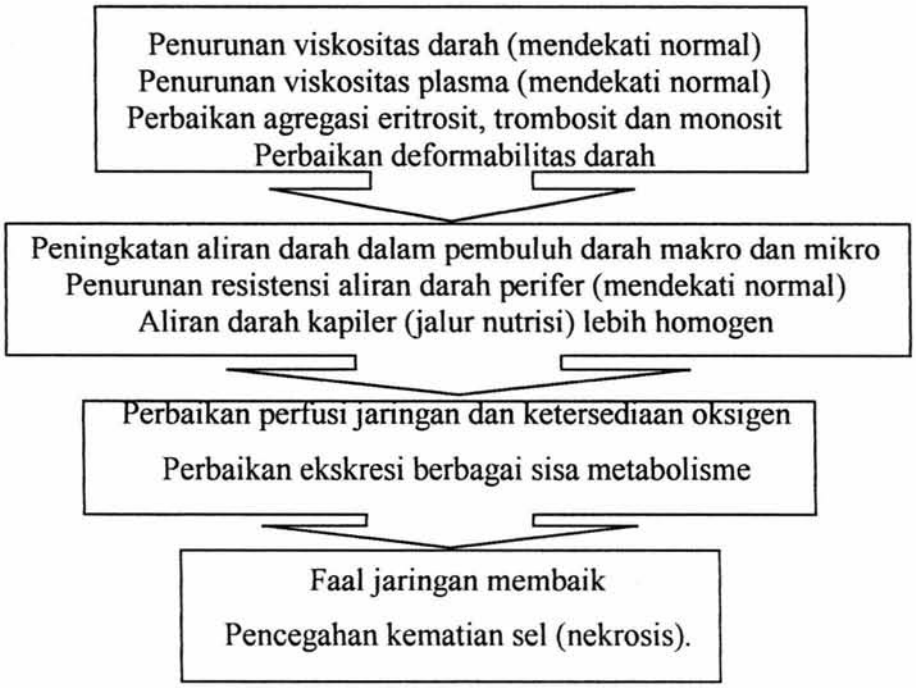
Aktivasi monosit terjadi pada daerah mikrovaskuler yaitu monosit melewati *arterio-venular shunt* (**Mc Millan, 1993**). Adanya gangguan aliran darah, menyebabkan penurunan tekanan arterial dan menurunkan *leucocyte shunting*. Keadaan ini menyebabkan monosit tinggal lebih lama di kapiler. Karena monosit lebih kaku (*rigid*) dibandingkan dengan eritrosit maka monosit akan terjebak pada mikrovaskuler tersebut. Oleh karena adanya stasis, apalagi bila disertai infeksi, menyebabkan monosit teraktivasi, sehingga dibebaskan radikal oksigen (oksidan) dan enzim proteolitik. Hal ini menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah, dengan akibat dibebaskannya ADP dan bahan vasoaktif. Di laboratorium proses aktivasi monosit tersebut dapat dicerminkan dengan uji agregasi monosit terhadap zat pencetus toksin dari streptokokus.

2.2.2 Hiperkoagulasi

Hiperkoagulasi merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan darah lebih cepat membeku daripada biasa. Pada penderita DM didapatkan peningkatan koagulasi (hiper-koagulabilitas) akibat tingginya kadar protein plasma dan agregasi eritrosit, sehingga memudah-kan terjadinya trombosis (**Tjokroprawiro, 1993**).

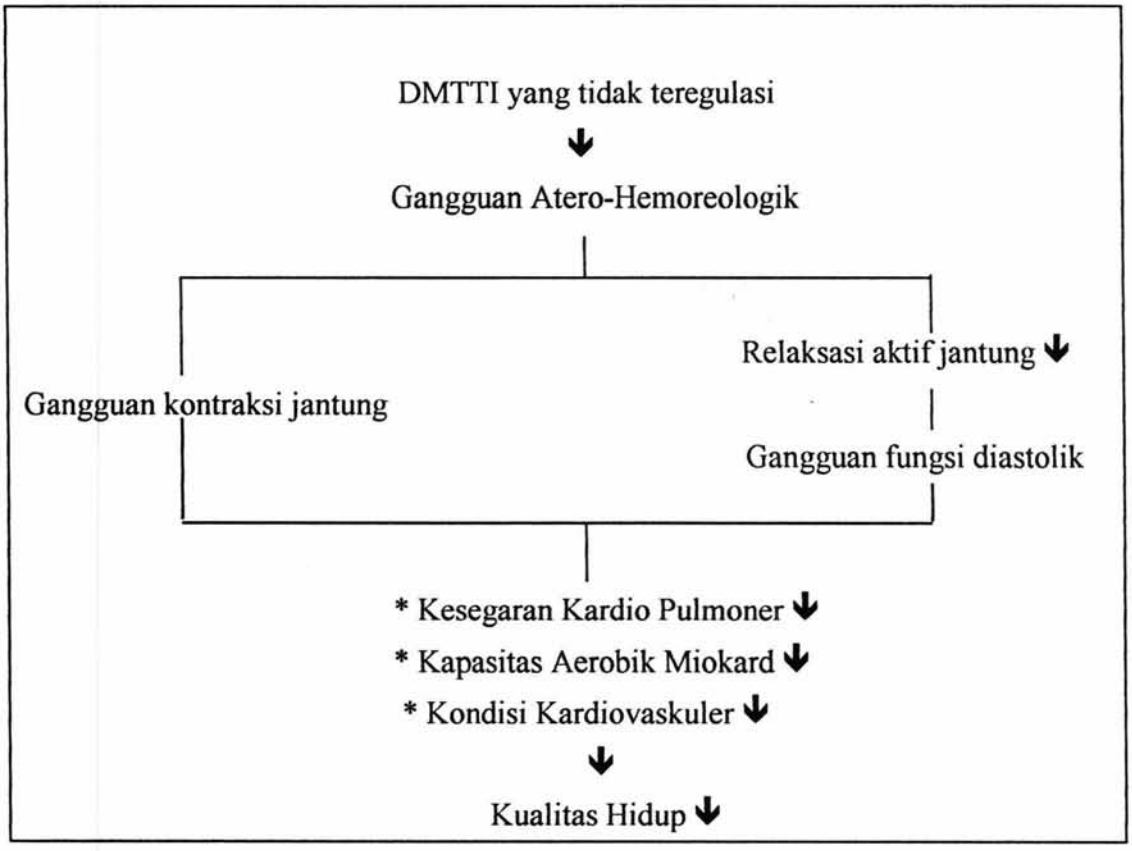
Parameter yang dipakai untuk menentukan hiperkoagulasi, ialah fibrinogen, faktor V atau faktor VIII yang meningkat di atas normal. Secara kasar seseorang dikatakan menderita hiperkoagulasi bilamana pembekuan (clotting time) lebih pendek dari pada normal dan atau waktu protrombin (*prothrombin time* = PT) lebih pendek dari pada normal. Akibat hiperkoagulasi ini, bila terjadi suatu rangsangan atau aktivasi faktor pembekuan maka akan segera terjadi pembekuan di dalam pembuluh darah.

Dengan memperbaiki gangguan status hemoreologiknya akan diperbaiki pula gang-guan pada organ-organ yang menjadi target gangguan hemoreologik tersebut seperti bagan di bawah ini (**Harsono, 1995**).



BAGAN 1. Pengaruh perbaikan status hemoreologi terhadap target organ (**Harsono, 1995**)

Pada penderita DMTTI yang tidak teregulasi dengan baik, akan menyebabkan gangguan kontraksi serta relaksasi aktif pada jantung sehingga menyebabkan penurunan kesegaran kardiopulmoner, kapasitas aerobik miokard serta kondisi kardiovaskuler, sehingga mengakibatkan Kualitas Hidup penderita menurun (**Djoko Soemantri, 1992**); seperti bagan di bawah ini.



GAMBAR 2.11. Penurunan Kualitas Hidup Penderita DM akibat Gangguan Kardiovaskuler (**Djoko Soemantri, 1992**)

Pada penderita DMTTI yang tidak teregulasi dengan baik akan terjadi gangguan status aterohemoreologik. Gangguan aterohemoreologik tersebut akan menyebabkan :

a. Penurunan aliran darah dalam pembuluh darah makro dan mikro
b. Peningkatan resistensi aliran darah perifer
c. Aliran darah kapiler (jalur nutrisi) kurang homogen
d. Penurunan perfusi jaringan serta ketersediaan oksigen (oksigenasi berkurang).

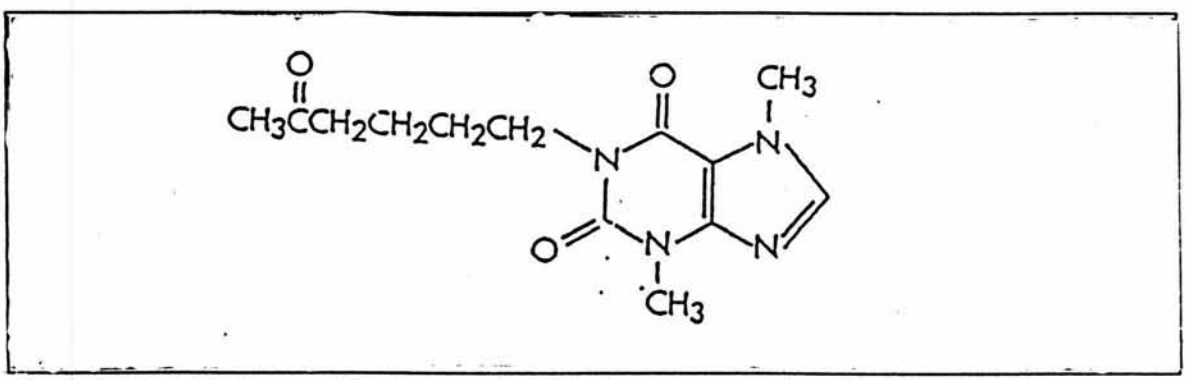
Hal tersebut di atas menyebabkan hipoksia jaringan, sehingga asam laktat dan asam piruvat tertimbun dijaringan (Tambunan dkk, 1986). Asam laktat yang tertimbun tersebut akan menurunkan pH dalam otot maupun darah. Perubahan pH ini akan menghambat reologi kimia yang menyebabkan kontraksi bertambah lemah dan akhirnya terjadi kelelahan. Akibatnya Kualitas Hidup penderita (KH) menurun (**Soekarman, 1995**).

2.3 Perbaikan agregasi sel darah

Obat-obat yang dapat memperbaiki mikrosirkulasi atau parameter hemoreologi adalah golongan vasoaktif : antagonis kalsium, penyekat reseptor alfa dan penyekat kerja serotonin, dari golongan pembantu reologi darah : pentoksifilin, beflomedyl dan bensiklan, dari golongan penyekat agregasi platelet : aspirin, dan dipiridamol, cilostazol serta obat-obat vasoaktif penyekat S_2 (**Puruhito, 1996, 1997**).

Pada penelitian ini penulis memakai pentoksifilin dengan pertimbangan bahwa pentoksifilin adalah satu-satunya obat yang diterima oleh FDA di Amerika dan baru tahun 1998 disusul oleh cilostazol (**Kabayashi, 1998**).

Pentoksifilin adalah metilxantin yang bersifat vasoaktif yaitu mempengaruhi viskositas darah, deformabilitas eritrosit, agregasi trombosit serta kadar fibrinogen plasma. Pentoksifilin merupakan derivat theobromin dengan rumus kimia adalah sebagai berikut (**Aviado, 1984**).



GAMBAR 2.12. Rumus Kimia Pentoksifilin (**Aviado, 1984**).

Pentoksifilin bersifat vasoaktif yang dapat mempengaruhi :

1. Viskositas darah,
2. Deformabilitas eritrosit,
3. Agregasi trombosit serta fibrinogen plasma,
4. Berbagai fungsi granulosit.

Oleh karena mempunyai sifat tersebut di atas, maka pentoksifilin dapat mengurangi kemungkinan terbentuknya trombus serta memperbaiki aliran darah, sehingga meningkatkan perfusi sirkulasi mikrovaskuler dan oksigenasi jaringan (**Ward, 1987; Bell, 1991**).

2.3.1 Pengaruh pentoksifilin pada eritrosit

Pentoksifilin secara jelas meningkatkan fleksibilitas dan daya filtrasi eritosit walaupun dalam keadaan laktoasidosis dan hiperosmolalitas (**Aviado, 1984; Ward, 1987**).

Pemberian pentoksifilin per-oral dapat meningkatkan ATP, rasio ATP terhadap ADP, cGMP dan adenin nukleotida dalam eritrosit. Selain itu pentoksifilin dapat mempengaruhi ion kalsium eritrosit, sehingga meningkatkan fosforilasi protein membran, bentuk sel, serta deformabilitasnya.

Proses enzimatik yang terlibat pada proses tersebut di atas, yang dipengaruhi oleh pentoksifilin adalah :

1. Pentoksifilin menghambat fosfodiesterase,
2. Pentoksifilin bersifat fasilitator protein kinase, serta
3. Menghambat fosfatase fosfoprotein yang tergantung pada kalsium, dan transglutaminase.

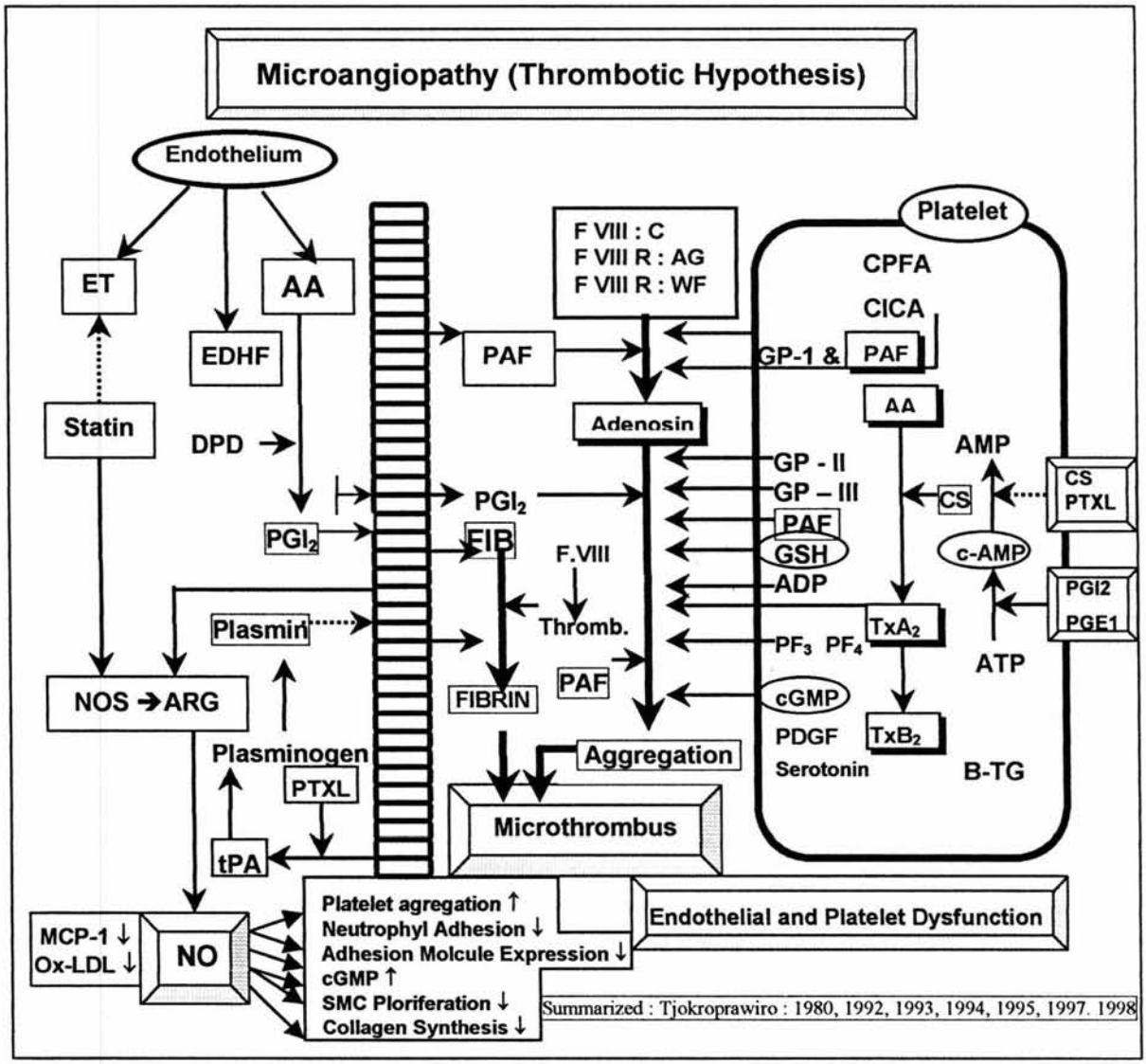
2.3.2 Pengaruh pentoksifilin pada trombosit

Pengaruh pentoksifilin pada trombosit adalah sebagai berikut (**Muggeo, 1983**) :

1. Merangsang sintesis dan pelepasan prostasiklin serta menghambat cAMP fosfodiesterase yang terikat pada membran trombosit, sehingga meningkatkan cAMP trombosit. Perubahan ini akan menghambat siklo-oksigenasi prostaglandin, sehingga mengurangi sintesis tromboksan (yang bersifat agregator)
2. Menghambat agregasi trombosit dengan cara fosforilasi protein membran oleh ATP dengan pertolongan proteinkinase
3. Mengurangi pembentukan pseudopodia dan agregasi trombosit secara spontan serta meningkatkan aktivitas antitrombin III (AT III), aktivitas antiplasmin, dan memanjangkan waktu pembekuan darah.

Pentoksifilin menurunkan sintesis fibrinogen oleh hepar dengan jalan menghambat interaksi *cytokine* dengan reseptor pada hepatosit. Selain itu pentoksifilin meningkatkan plasminogen aktivator dan menurunkan aktivitas antiplasmin, sehingga meningkatkan aktivitas fibrinolisis.

Cara kerja pentoksifilin dapat terlihat pada GAMBAR 2.13 dibawah ini.



GAMBAR 2.13 : Hipotesis Interaksi Endotel- Trombosit dan Patogenesis terjadinya mikrotrombus (**Tjokroprawiro, 1998**)

Keterangan : ⟶ merangsang; - - ➔ menghambat; ↓ : turun; ↑ : meningkat

2.3.3 Pengaruh pentoksifilin pada granulosit (monosit)

Pentoksifilin dapat mempengaruhi berbagai fungsi granulosit, lewat mekanisme sebagai berikut (**Hammerschidt, 1988**) :

1. Menghambat proses agregasi granulosit dan adesi sel polimorfonuklear (PMN) pada sel endotel .

2. Menghambat pembentukan superoksid dan kemotaksis granulosit
3. Mengatur *cytokine* (IL-1 dan TNF α), pembentukan superoksid dan degranulasi.

Pentoksifilin invitro dapat memperbaiki daya filtrasi granulasi dan monosit (**Schmalzer, 1984**).

2.3.4 Pengaruh pentoksifilin yang lain

Menurut David (1986) pentoksifilin dapat meningkatkan kemampuan LDL untuk mengikat fibroblast, sehingga dapat mencegah penyumbatan arteri pada penderita DM. Selain itu pentoksifilin dapat meningkatkan perfusi oksigen di jaringan (**Ward, 1987**).

2.3.5 Efek samping pentoksifilin

Walaupun jarang, namun efek samping pentoksifilin yang dapat terjadi adalah gangguan pencernaan makanan, pusing *(dizziness)* serta sakit kepala *(headache)*

2.4 Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP)

Dengan meningkatnya umur harapan hidup individu pada negara yang sedang berkembang, maka aterosklerosis menjadi salah satu masalah kesehatan yang utama. Pada umumnya penelitian ditujukan kepada ateoklerosis koroner serta serebral, sedang penyakit arteri perifer kurang mendapat perhatian. Walaupun Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GDPD) dapat merupakan prediktor terjadinya gangguan pembuluh darah koroner maupun otak (**Guillot, 1999**).

GPDP sering terjadi pada penderita DMTTI, dan dapat mengakibatkan gangguan kesehatan, gangguan trofik dan sebagainya, yang kesemuanya ini menyebabkan terganggunya KH penderita (**Hendromartono, 1997**). Menurut Tjokroprawiro (1993)

gangguan tersebut di atas prevalensinya sekitar 3.8%, namun mengingat diagnosa kelainan tersebut agak sukar maka diduga prevalensinya lebih besar dari harga di atas, oleh karena *under diagnosed* (**Balkan, 1994**).

2.4.1 C-Peptide

Kadar insulin plasma ditentukan oleh sekresi dan eliminasinya. Sekresi dan eliminasi insulin sangat bervariasi tergantung pada rangsangan glukosa pada sel beta pankreas dan pengambilannya oleh hati. Oleh karena kadar insulin perifer sangat bervariasi, dan pemeriksaan insulin (*insulin assay*) tidak dapat membedakan antara insulin endogen dan eksogen (yang berasal dari suntikan insulin), maka dipakai pemeriksaan C-peptide. C-peptide bersifat lebih stabil dan disekresi dalam jumlah yang ekuimolar dengan insulin.

Pemeriksaan C-peptide dapat dipakai untuk membedakan DMTI dengan DMTTI. Pada penderita DMTTI kadar C-peptide puasa pagi hari > 0.8 ng/ml.

2.4.2 Hb A_{1C}

Hemoglobin terdiri atas 4 rantai polipeptida, yang masing-masing mengandung satu gugus heme. Pada orang dewasa yang normal, hemoglobin terutama terdiri atas Hb A(>90%), Hb A_2, serta sejumlah kecil HbF.

Hb A bereaksi dengan glukosa atau karbohidrat yang lain, dan membentuk hemoglobin terglikosilasi Hb A_1. Ada 3 macam subfraksi Hb A_1 ialah :

Hb A_{1a} (Hb A + heksosamonofosfat)

Hb A_{1b} (Hb A + tidak diketahui)

Hb A_{1c} (Hb A + glukosa)

Hb A_{1c} merupakan fraksi terpenting dan jumlahnya mencapai 70% dari total Hb A_1.

Pada orang normal 3-6% Hb A-nya terglikosilasi, sedang pada penderita DM, persentase Hb A_{1c} dapat mencapai 2-3 kali lipat, tergantung derajat hiperglikemianya.

Dengan menormalkan kembali kadar glukosa darah pada penderita DM, harga Hb A_{1c} secara perlahan-lahan akan mendekati normal.

Sel eritrosit yang bersirkulasi mempunyai waktu paruh rata-rata 60 hari, akibatnya kadar Hb A_{1c} tidak berubah dengan cepat. Harga Hb A_{1c} yang baik, berarti glukosa penderita DM tersebut sejak 2-3 bulan yang lalu sampai sekarang terkendali dengan baik. Daftar dibawah ini dapat dipakai untuk menginterpretasi kriteria pengendalian DM (**Perkeni, 1998**).

TABEL 2.1. Kriteria Pengendalian DM (Perkeni, 1998)

Hb A_{1c}	Derajat Pengendalian Glukosa
> 8 %	Buruk
6 - 8 %	Sedang
4 - 5,9 %	Baik

2.4.3 Berbagai pemeriksaan *non invasif* pada GPDP

Pemeriksaan arteri bertujuan menentukan :

a. Struktur arteri : dengan arteriografi dan *ultrasound duplex scanning*

b. Fungsi : dengan pengukuran tekanan arterial dari gambaran gelombang *Doppler ultrasound.*

Arteriografi merupakan standar diagnostik untuk evaluasi arteri, namun pemeriksaan ini bersifat *invasif*, mahal, memerlukan waktu, mempunyai risiko infeksi serta tidak enak bagi penderita. Oleh karena itu pemeriksaan vaskular *non invasif* memegang peranan penting dalam mengevaluasi penderita dengan penyakit iskemi arteri. perifer, misalnya penderita DMTTI dengan GPDP.

Untuk menegakkan diagnosis GPDP perlu dilakukan pemeriksaan tekanan darah sistolik pergelangan kaki dan tekanan darah sistolik brachial untuk mengukur *Ankle Brachial Index* (ABI) . *Ankle Brachial Index* adalah rasio tekanan sistolik pembuluh darah daerah ankle (pergelangan kaki) dengan tekanan sistolik lengan atas (arteri brachialis).

Pada orang normal ABI > 1, dan dikatakan terjadi GPDP apabila harga ABI <1 atau adanya penurunan ABI > 0,15 (**Hurley, 1993**). Apabila terjadi penurunan ABI > 0,15 maka 75 % telah terjadi oklusi, dan hanya 10 % yang masih normal.

Selain pemeriksaan ABI pada waktu istirahat (*Resting Ankle Arm Index = RAI*) , dapat pula dilakukan pengukuran ABI dengan pemberian tes stress, caranya sebagai berikut: penderita dilakukan pengukuran ABI sebelum dilakukan tes, kemudian dilakukan *treadmill* dengan kecepatan tertentu (kurang lebih 2,5 km/ jam) selama 5 menit, dan dihentikan apabila didapatkan keluhan. Setelah itu dilakukan pengukuran ABI ulangan secara serial mulai dari menit ke 2½ , 3, 5, sampai didapatkan harga ABI yang semula. Pada keadaan normal (tanpa GPDP) maka nilai *post exercise* tidak terlalu banyak berbeda, serta berangsur-angsur akan kembali pada nilai ABI semula (*pre exercise*) tidak lebih dari 3 menit. Sedangkan pada penderita GPDP, ABI tersebut akan turun dengan drastis sesuai dengan derajat oklusi , dan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk kembali ke nilai ABI semula (pre tes) (**Hurley,1993**).

Pada penderita yang mengalami luka, obesitas atau kelainan lain sehingga tidak dapat melakukan stres tes dengan *treadmill,* maka dapat diganti dengan menggunakan tes dengan posisi tidur, dimana pada paha penderita dipasang manset dan diberi tekanan 50 mmHg lebih tinggi daripada tekanan ankle, tekanan tersebut dipertahankan selama 3 menit dan kemudian dibuka dengan cepat dan pada 15 detik pertama diukur ulang nilai ABI-nya dan diulangi lagi setiap 15 detik sampai didapatkan nilai ABI yang semula. Grafik hasil

pengukuran ABI tersebut dinamakan grafik r*eactive hyperemia* (**Hurley,1993**). Grafik *reactive hyperemia* yang didapat dengan cara *treadmill* dan manset ternyata tidak banyak berbeda dan mempunyai interpretasi yang sama (**Hurley,1993**).

Pemeriksaan KD dapat mengalami kesulitan apabila pulsasi sukar atau tidak teraba namun indek tekanannya > 1, hal tersebut dapat terjadi pada kaki yang edema. Untuk itu perlu dilakukan konfirmasi dengan *doppler ultrasonography.*

Jadi *doppler ultrasonography* dipakai sebagai konfirmasi adanya kelainan pada ABI.

Ada hubungan antara tahapan Fontaine, Tekanan Arteri Pergelangan Kaki serta ABI seperti TABEL 2.3 dibawah ini :

TABEL 2.2. Tekanan Arteri Pergelangan Kaki dan Ankle Brachial Index (ABI) pada Fontaine stadium II dan III

Tahapan Fontaine	Tekanan Arteri Pergelangan Kaki	ABI
"Compensated occlusion"		
(II^a)	> 80 mmHg	0.7 - 0.9
(II^b)	60 – 80 mmHg	0.5 - 0.7
"Decompensated occlusion"		
(III)	< 60 mmHg	< 0.5

2.4.4 Tahapan Fontaine

Untuk menggambarkan evolusi aterosklerosis arteri pada ekstremitas bawah dipakai klasifikasi Fontaine (tahapan Fontaine).

Stadium I. : Ada perasaan tidak enak yang tak khas pada kaki atau paha pada posisi yang tertentu, sering secara insidentil. Berarti ada perobahan patologis tanpa gejala klinis

Stadium II. : Ditandai adanya *Intermittent claudication* sesudah suatu jarak tertentu, penderita merasa sakit seperti kramp, rasa sakit tersebut berkurang kalau istirahat, penderita dapat berjalan kembali sampai rasa sakit tersebut datang kembali.

Stadium II ini terdiri atas :

Stadium IIa: *Intermitent claudication* terjadi pada jarak 1-2 km sampai 200m.

Stadium IIb: *Intermitent claudication* pada jarak kurang dari 200m (< 200m).

Stadium III. :Gejala klinis yang menonjol adalah adanya *rest pain* (rasa nyeri pada waktu istirahat. Mulai terlihat gangguan trofik. Timbul keluhan kalau ekstremitas bawah dinaikkan atau dibuat horisontal. Keluhan tersebut berkurang kalau ekstremitas diturunkan kembali.

Stadium IV : Terdapat lesi trophik nekrosis, ulkus, gangren, penyembuhan luka yang jelek pada kaki.

Stadium IV ini terdiri atas :

IVa : Terjadi nekrosis yang stasioner

IVb : Gangguan tingkat lanjut.

2.5 Pengobatan DMTTI dengan GPDP Tungkai Bawah

2.5.1 Diet B

Pada penelitian kami semua penderita, baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, mendapat diet B, sebab selain diet B dapat menurunkan glukosa darah, diet ini juga mempunyai efek hipolipidemik.

Suatu studi perbandingan telah dilakukan oleh Tjokroprawiro pada tahun 1978 dengan memakai *crossover design* pada 260 penderita DM rawat jalan yang kooperatif, untuk meneliti apakah Diet B (yang terdiri atas 68% karbohidrat, 20% lemak dan 12% protein)

secara metabolik dan ekonomis lebih baik daripada Diet A (yang terdiri atas 50% karbohidrat, 30% lemak dan 20% protein).

Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa Diet B ternyata lebih baik daripada Diet A. Yang menarik, kadar kolesterol serum 31,75% ($p<0.001$) lebih rendah pada Diet B daripada Diet A sesudah jangka waktu satu minggu diet tersebut dijalani. Diduga kadar kolesterol HDL pada Diet B lebih tinggi daripada Diet A sehingga komplikasi vaskuler yang terjadi akan lebih rendah. Diet B ini dipakai untuk pengobatan penderita DM secara luas di Indonesia sejak tahun 1978.

TABEL 2.3. Komposisi Diet A dan Diet B (Tjokroprawiro, 1978)

	Diit A (Modifikasi Diet Barat)	Diit B (Tjokroprawiro, 1978)
Karbohidrat	50% kalori	68% kalori
Protein	20%	12%
Lemak	30%	20%
P.S ratio	0.6	>1.0
Kandungan kolesterol	500 mg/hari	< 300 mg/hari
Serat	kurang	tinggi (> 25 gram/hari)
Distribusi dan frekuensi makan	30%, 40%, 30%	20%, 10%, 25%, 10%, 25%, 10%

2.5.2 Gliklazide

Pada penelitian kami, baik pada kelompok Perlakuan maupun Kontrol mendapat Gliklazide, karena obat hipoglikemik oral ini mempunyai efek vasoprotektif ialah anti-adesi dan agregasi, menekan produksi tromboxan A2 dan B2, meningkatkan produksi prostasiklin, serta menormalkan proses fibrinolisis vaskuler.

Klasifikasi klinik OHO (Obat Hipoglikemik Oral) menjadi Kelas A, B, C, D, BG dan SP dapat dilaksanakan dalam praktek rasional sesuai dengan tipe serta keadaan penderita DM (**Tjokroprawiro, 1995**).

Kelas A : OHO kuat (Glibenklamid, Glipizid dengan dosis 10-20 mg/hari, Klorpropamid)

Kelas B : Untuk DM dengan kelainan faal hati dan atau ginjal (Gliquidon)

Kelas C : OHO untuk DM dengan angiopati (Gliclazide)

Kelas D : OHO untuk *DM Ringan* (Glipizid, dosis kurang dari 10 mg perhari)

Kelas BG : Biguanid (Metformin)

Kelas SP : Kelas Spesifik (SP) (Penyekat Alfa Glukosidase di usus : Acarbose, Guar gam dll).

Pada penelitian ini kami memakai Gliklazid karena obat ini merupakan OHO yang mempunyai efek vasoprotektif melalui beberapa mekanisme sebagai berikut :

1. Gliklazid pada penderita DMTTI (dengan dosis antara 80-240 mg/hari) mempunyai efek anti adesi dan anti agregasi trombosit (**Ponari, 1979**)
2. Gliklazid pada penderita DMTTI (dengan dosis 80-160 mg/hari selama 3 bulan) dapat menekan produksi tromboxane A_2 dan B_2 (TXA_2 dan TXB_2) serta meningkatkan produksi Prostacyclin (PGI_2) yang tidak ada hubungannnya dengan membaiknya regulasi diabetesnya (**Fuzz, 1992**).
3. Gliklazid pada penderita DMTTI dan DMTI (dengan dosis 160-240 mg/hari selama 6-12 bulan) dapat menormalkan proses fibrinolisis vaskuler (**Gram, 1991**).
4. Gliklazid pada DMTTI (dengan dosis 80-240 mg/hari selama 3-6 bulan) mempunyai efek yang kuat sebagai anti radikal bebas (**Jennings, 1992**).
5. Pada binatang percobaan Sand Rats Model DMTTI, pemberian Gliklasid jangka panjang dapat menurunkan kadar insulin (hiperinsulinemia), memperbaiki

dislipidemia serta dapat mencegah atau menunda lesi preateromatous (**Marquie, 1991**).

Selain itu gliklazid dilaporkan sebagai OHO yang paling *resisten* terhadap gagal sekunder OHO (**Tjokroprawiro, 1995**).

2.6 Kualitas Hidup Pada Penderita Diabetes Mellitus

2.6.1 Konsep dasar kualitas hidup

Secara sederhana definisi KH adalah kemampuan seseorang untuk melakukan fungsi hidupnya secara normal di masyarakat menurut persepsinya sendiri. Sedang secara lebih khusus KH menggambarkan berbagai macam komponen status sosial maupun kesehatan seseorang (**Wenger, 1984a,b; Levin, 1985; Wita, 1992**).

Menurut Dalkey (1972), KH adalah jumlah seluruh kepuasan dari keseluruhan kehidupan (Dikutip : **Strostein, 1987**). Walaupun konsep KH ini relatif baru dalam dunia kedokteran, tetapi sebenarnya ide dasarnya telah lama. Pada dasawarsa terakhir ini konsep KH ini menjadi penting karena dirasakan oleh penderita serta lebih bersifat subyektif daripada obyektif (**Williams, 1984**).

Selama masa hidup seseorang ada 2 komponen utama yang penting, ialah : Kuantitas Hidup dan Kualitas Hidup.

Kuantitas hidup ialah jumlah tahun sejak lahir hingga seseorang tersebut meninggal dunia, sedangkan Kualitas Hidup menunjukkan kualitas pada berbagai waktu antara lahir dan mati. Daerah antara kedua variabel di atas disebut *Quality - Adjusted Life Years* (QALYs) yang dapat dianggap sebagai *quality of lifetime* (**Torrance, 1987**).

Telah dinyatakan di atas, bahwa kesehatan hanya merupakan salah satu, tetapi sangat penting diantara berbagai faktor KH. Menurut *World Health Organization* (WHO) sehat adalah *a state of complete physical, mental and social well being and not merely the*

absence of disease or infirmity (WHO, 1947). Konsep tersebut di atas kemudian dipertegas oleh WHO yang menyatakan bahwa sehat merupakan :

a condition or quality of human organism expressing the adequate functioning of organism in given conditions, genetic or environmental (**WHO, 1957**).

Pengukuran KH dipelopori oleh 2 orang ilmuwan yaitu Karnofsky yang mengukur *performance status* serta Katz dengan *Index of Independence in Activities of Daily Living* (**Karnofsky, 1948, 1949; Katz, 1963, 1970**). Pada tahun 1986, Spitzert menyimpulkan pertimbangan KH dalam konteks pelayanan kesehatan sebagai *clinically relevant human attributes*. Ia menyatakan bahwa posisi status kesehatan berada di antara sakit tingkat lanjut dan hampir meninggal dunia hingga sehat sempurna (**Spitzer, 1987**).

KH lebih banyak bersifat subyektif daripada obyektif serta merupakan suatu yang abstrak, dan setiap orang mungkin mempunyai pandangan yang sedikit berbeda dalam menentukan KH yang baik. Bahkan Joyce (1992) mendefinisikan KH sebagai *What the patient it is*. Oleh karena itu menurut Joyce KH betul-betul suatu konsep yang bersifat subyektif. Menurut Schoenberger, KH yang baik ditandai dengan bebas dari keluhan, memiliki fungsi tubuh normal, rasa sehat dan bahagia, karir pekerjaan yang memuaskan, hubungan interpersonal baik, dapat bekerja dengan baik, dapat menghadapi stres dalam kehidupan-nya (**Schoenberger, 1983**). Sejak tahun 1980 dalam bidang rehabilitasi medik peningkatan KH dicantumkan sebagai tujuan utama (**Crewe, 1980**).

Di negara maju, disamping tolok ukur *hard end point* (morbiditas dan mortalitas), KH dipakai sebagai *soft end-point* pada terapi penyakit kronik seperti DM, kardiovaskuler, penyakit degenerasi, dan penyakit keganasan. Hal ini menunjukkan betapa pentingnya konsep KH walaupun masih ada kontroversial dalam bidang standarisasi instrumentasinya.

Ada beberapa faktor dalam masyarakat modern yang mendorong perlunya pertimbangan serta pengukuran KH, khususnya pada penderita DM. Mempertahankan KH adalah salah satu tujuan utama pengobatan DM.

Paling sedikit ada 2 alasan untuk ini :

a. DM adalah penyakit yang kronis, yang tidak dapat diobati secara tuntas, namun apabila terkontrol dengan baik dapat menghambat atau mencegah keluhan fisik akibat komplikasi akut maupun kronisnya.
b. KH yang rendah serta problema psikologik dapat memperburuk gangguan metabolik, baik secara langsung melalui reaksi stres hormonal maupun tidak langsung melalui *compliance* yang buruk.

Pada dasarnya, secara konseptual ada 3 komponen utama KH, yang saling berkaitan satu dengan yang lain (**Wenger, 1986, 1990; Spitzer, 1987; Gues, 1988**) ialah :

a. Kapasitas fungsional (status fisiologis*)* ialah kemampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari, seperti : mengurus diri sendiri, dapat berfungsi sosial, emosional, intelektual, marital serta interpersonal. Termasuk pula di sini : bekerja, berekreasi, istirahat dan tidur, aktivitas fisik dan mental baik dalam lingkungan keluarga maupun masyarakat. Termasuk fungsi intelektual disini adalah ingatan, perhatian, komunikasi, pertimbangan serta pengambilan keputusan. Yang termasuk fungsi emosional antara lain meliputi rasa marah, rasa bersalah, cemas, takut, depresi, dan kepuasan.
b. Persepsi individual

   Pandangan tentang status kesehatan secara umum, kepuasan hidup serta kebahagiaan.
c. Keluhan

   Keluhan akibat penyakitnya sendiri, akibat intervensi dan atau penyakit penyerta seperti sesak nafas, nyeri, mual dan muntah.

2.6.2 Pengukuran kualitas hidup

Pengukuran KH dilakukan dengan cara mengukur perubahan fisik, fungsional, mental serta kesehatan sosial, sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi keuntungan dan kerugian suatu program serta pengobatan yang baru. Istilah KH atau lebih spesifik disebut KH yang berkaitan dengan kesehatan (*health-related quality of life* = HRQL) terdiri atas domain fisik dan psikososial. KH tersebut dipengaruhi oleh pengalaman, kepercayaan, harapan serta persepsi orang tersebut, yang secara kolektif disebut persepsi sehat (*perception of health*) (**Brook, 1983**).

Setiap domain tersebut di atas diukur dalam dua dimensi :

1. Pengukuran fungsi atau status sehat, yang bersifat obyektif
2. Persepsi sehat, yang bersifat subyektif (**Levine, 1984; Bergner, 1979**).

Walaupun dimensi obyektif penting dalam menentukan tingkat kesehatan seseorang, namun persepsi serta harapan penderita dapat mengartikan pengukuran obyektif tersebut ke Kualitas Hidup (KH) yang sebenarnya. Harapan terhadap kesehatan dan kemampuan mengatasi sesuatu dengan keadaan yang terbatas mempunyai pengaruh yang sangat besar terhadap persepsi sehat serta kepuasan hidup. Oleh karena itu dua penderita dengan status kesehatan yang sama dapat mempunyai KH yang berbeda. Tiap-tiap domain sehat mempunyai banyak komponen, misalnya : gejala, kemampuan fungsional dan ketidak-mampuan yang kesemuanya ini perlu diukur. Menerjemahkan berbagai domain serta komponen sehat menjadi nilai kuantitatif yang menunjukkan Kualitas Hidup (KH) merupakan usaha yang kompleks. Hal tersebut mencakup bidang klinimetrik, psikometrik dan klinik (**Feinstein, 1994**).

Klinimetrik adalah pengukuran fenomena klinik yang tidak dapat diukur dengan dimensi data laboratorium biasa (**Feinstein, 1987**).

Pemilihan instrumen pengukuran KH berdasarkan atas (**Wenger, 1984, 1986; Fletcher, 1987**) :

a. Jenis penyakit

Apakah penyakit tersebut berbahaya atau gawat serta memerlukan perawatan di ruangan intensif, atau cukup dengan rawat jalan ?

Apakah gejala penyakitnya ringan atau tanpa keluhan serta dengan prognosis baik ataukah penyakit tersebut kronik dengan keluhan berat dan prognosis yang buruk ?

b. Desain terapi intervensi

Apakah intervensi jangka panjang atau pendek ? Variabel KH tersebut terganggu oleh penyakitnya sendiri atau akibat terapi yang diberikan (kapasitas fungsional, persepsi individual dan berbagai keluhan).

c. Pertimbangan praktis metode pengukuran

Apakah metode pengukuran baik secara obyektif maupun subyektif dapat dimengerti oleh penderita yang mempunyai latar belakang pendidikan berbeda-beda ?

Beberapa contoh instrumen yang sering digunakan ialah :

a. Pengukuran aktivitas fisik

Klasifikasi fungsional dari *New York Heart Association* (NYHA) dan *the Specific Activity Scale* (SAS), yang merupakan perluasan klasifikasi fungsional NYHA (**Goldman, 1981**). Kedua instrumen tersebut merupakan contoh indeks klinimetrik

b. Instrumen pengukuran umum

Ialah instrumen yang berkaitan dengan pemeriksaan fisik maupun psikososial.

Beberapa contoh instrumen terstruktur umum yang banyak digunakan pada dewasa ini dapat terlihat pada **TABEL 2.4** di bawah ini :

TABEL 2.4. Contoh Instrumen Pemeriksaan Kualitas Hidup (**Wenger, 1984; Wita 1992**)

Instrument	Dimension Examined	Length	Administration
Sickness Impact Profile (SIP)	Physical : ambulation, mobility, body care and movement. Psychosocial : social interaction, communication, alertness, emotional behavior Other : sleep and rest, eating, work, home management, recreation and pastimes	136 items	Self or interviewer (30 min)
Mc Master Health Index Questionnaire	Physical:mobility,selfcare, communication, and global physical function. Social : General well being, work social rate performance, social support and participation and global social function. Emotional: Self esteem, findings about personal relationship and the future, critical life events, and global emotional functioning.	59 items	Self administered (20 min)
Nottingham Health Profile (NHP)	Six domain of experience : pain, physical mobi-lity, sleep, emotional reaction, energy, social isolation.7 Seven domains of daily life : employment, hou-sehold work, relationships, personal life, sex, hobbies, vacations.	45 items	Self administered (10 min)
Psychological General Well - being (PGWB)	Six dimensions : freedom from bodily distress, life satisfaction, sense of vitality, cheerful vs distressed, relaxed vs anxious, self control.	22 items	Self or interviewer (12 min)
General Health Rating Index (GHR)	Six dimensions : past, present and future pre-ceptions of health; health related worry and concern; resistance vs suceptibility to illness as a part of life.	29 items	Self or interviewer (7 min)
Quality of Well - being Scale (QWB)	Measures actual performance and preference : self - care, mobility, institutionalization, social activities, report of symptoms and problems (including mental)	50 items	Trained interviewer (12 min)

Pada penelitian kami, instrumen kualitas hidup yang dipakai adalah *Sickness Impact Profile* (SIP) karena SIP merupakan salah satu instrumen yang telah diuji kesahihan dan keterandalannya dalam mengukur kualitas hidup penderita penyakit kronik, seperti

hipertiroid, penyakit paru obstruktif dan menahun, artritis rematoid (**Bergner, 1984**). GPDP penderita DMTTI adalah suatu kelainan yang kronik, oleh karena itu kami memilih SIP untuk mengukur KH-nya.

2.6.3 Kualitas hidup pada penderita diabetes mellitus tidak tergantung insulin

Semenjak ditemukannya insulin pada tahun 1925, maka umur harapan hidup penderita DM makin lama makin panjang. Apalagi dengan makin baiknya pengelolaan penderita DM, maka jangka hidup penderita DM makin mendekati penderita non-DM, namun prevalensi komplikasi kronik yang terjadi pada penderita DM makin meningkat.

Tujuan pengobatan penderita dengan penyakit kronis bukan hanya bersifat kuratif, namun terutama memperbaiki keluhan, ketidakmampuan serta keterbatasan akibat penyakitnya yang terus berlanjut. Oleh karena itu penilaian suatu pengobatan atau program yang baru tidak hanya faktor biomedik saja, tetapi meliputi juga dimensi sosiomedik seperti kemampuan pekerjaan sehari-hari, produktivitas kemampuan berperan sosial, kemampuan intelektual, stabilitas emosi dan kepuasan hidup. Beberapa dari komponen multifaset ini menunjukkan perlunya persepsi penderita yang harus dipertimbangkan dan diperhatikan, dan komponen itu disebut KH.

2.6.3.1 Definisi serta penerapan pada rancang bangun penelitian.

Sebaiknya pada setiap *clinical trial*, pada evaluasi aspek terapinya perlu dicakup KH, namun problemnya adalah bagaimana tentang rancang bangunnya ?

a. Banyak penelitian yang tidak mendefinisikan KH secara eksplisit, begitu pula tidak ada definisi maupun spesifikasi yang tertentu.

   Pada banyak penelitian, KH hanya dikaitkan dengan : kembali bekerja, bebas dari keluhan, depresi dan kecemasan.

b. Namun ada pula yang spesifikasinya banyak, tetapi mengabaikan rancang bangun itu sendiri.

   Misalnya : kapasitas fungsional, kesehatan fisik, status emosional dan *well being*.

c. Ada pula yang menganggap KH sama dengan kesehatan, status sehat, *well being*, kepuasan hidup, kebahagiaan.

Melihat hal tersebut di atas, maka penting kita membuat atau mengetahui rancang bangun umum penelitian tersebut serta tema umum penelitiannya, baru dilakukan spesifikasi KH nya.

Sebagai misal, *Health related Quality of Life* dapat meliputi :

a. Kesehatan fisik
c. Kesehatan emosi
d. Fungsi kognitif
e. Peran sosialnya
f. *Well being*
g. Kepuasan hidup

2. Tinjauan kondisi yang ada, seperti :

a. Kondisi lingkungan
b. Stres lingkungan (*environmental stressor*).

Jadi sebagai kesimpulan : tidak ada satu penelitianpun yang dapat mencakup seluruh KH secara lengkap, oleh karena itu kita harus memilih hal atau *item* yang sesuai dengan penelitian kita.

Pada sebuah penelitian kita perlu mengetahui :

1. Parameternya
2. Karakteristik penderita yang diteliti
3. Instrumen untuk mengukur KH.

ad. 1. Parameter

Parameter yang digunakan untuk mengetahui keberhasilan suatu perlakuan, misalnya pada penelitian DM dapat berupa Hb A_{1c}, KH, status reologiknya ataupun parameter yang lain.

ad.2. Karakteristik penderita yang diteliti

Pada setiap penelitian perlu disebutkan karakteristik penderita yang diteliti, seperti jenis kelamin, umur, lama menderita DM, *Body Mass Index* (BMI), diitnya, OHO yang dipakai, Hb A_{1c}, serta status reologik.

ad. 3. Instrumen untuk mengukur KH

Instrumen untuk mengukur KH ini dapat berkaitan dengan : kondisi mental yang bersifat subyektif, stres fisik maupun mental, aktivitas atau integrasi sosial, stres subyektif yang disebabkan oleh terapi antidiabetes, anti agregasi eritrosit, trombosit dan lekosit.

Sebagai contoh instrumen dapat disebutkan di bawah ini (dikutip : Wita, 1992) :

a. *State of mind scale*

Mencatat tentang perubahan jangka pendek dalam gangguan emosi secara umum, dengan melaporkan serta mencatat sendiri (*self report inventory*), yang terdiri dari 28 *items*.

b. *List of complaints* (daftar keluhan)

Mencatat tingkat gangguan subyektif baik fisik maupun keluhan umum, dengan melaporkan serta mencatat sendiri (*self report inventory*), yang terdiri dari 24 *items*.

c. *Diabetes locus of controle scale*

Melaporkan serta mencatat sendiri (*self report inventory*), *rating scale* yang terdiri dari 11 *items*. Instrumen ini mengukur tingkat *commitment* serta tanggung jawab pribadi (*self responsibility*) terhadap pengobatan anti diabetes.

d. Kuesioner tentang pengelolaan (*management*) DM dalam kehidupan sehari-hari .

Instrumen ini terutama mengukur komponen yang *crucial* dari DM serta pengobatannya serta dampaknya pada kehidupan sehari-hari dengan mencatat sendiri yang terdiri dari 11 *items*.

e. *Life change index scale* (skala indeks perobahan hidup)

Instrumen ini mengukur stres individu akibat peristiwa perobahan hidup, dengan jalan mengisi *checklist* yang terdiri dari *38 items*.

Masih banyak instrumen-instrumen pengukuran KH yang ada disamping contoh tersebut di atas. Namun perlu diingat bahwa instrumen tersebut dipakai pada orang Barat, yang mempunyai latar belakang sosial budaya yang berbeda dengan bangsa Indonesia atau bangsa Asia. Hal tersebut di atas menjadi lebih kompleks lagi kalau menyangkut pada berbagai macam suku bangsa yang ada di Indonesia.

2.6.4 *Sickness impact profile* (SIP)

Sickness Impact Profile (SIP) adalah kuesioner yang mengukur *sickness-related dysfunction* dari 12 daerah kategori, ialah :

1. Tidur dan Istirahat (*Sleep and Rest* = SR)
2. Makan (*Eating* = E)
3. Mengelola Rumah (*Home Management* = HM)
4. Bekerja (*Work* = W)
5. Rekreasi dan Hiburan (*Recreation and Pastimes*)
6. Merawat badan dan Gerakan (*Body Care and Movement* = BCM)
7. Dapat berjalan (*Ambulation* = A)
8. Mobilitas (*Mobility* = M)
9. Perilaku Emosional (*Emotional Behavior* = EB)
10. Perilaku Afektif (*Affective Behavior* = AB)
11. Interaksi Sosial (*Social Interaction* = SI)
12. Komunikasi (*Communication* = C).

Skor dapat diperoleh dari seluruh (total) SIP atau bagi tiap-tiap kategori secara sendiri-sendiri.

SIP terdiri atas tiga dimensi :

1. Dimensi fisik yang terdiri atas *Ambulation* (A), *Mobility* (M) dan *Body Care and Movement* (BCM).
2. Dimensi psikososial yang terdiri atas *Social Interaction* (SI), *Communication* (C), *Affective Behavior* (AB) dan *Emotional Behavior* (EB).
3. Dimensi umum yang terdiri atas *Sleep and Rest* (SR), *Eating* (E), *Home Management* (HM), *Recreation and Pasttime* (RP), dan *Work* (W).

SIP mengandung 136 *items* dan untuk melengkapinya dibutuhkan waktu sekitar 30 menit. SIP dapat dikerjakan baik oleh penderita sendiri maupun pewawancara. Pewawancara sebaiknya dilatih tentang cara pengisian SIP terlebih dahulu, agar dapat mewawancarai secara standard, tanpa mempengaruhi penderita. Sebaiknya ada panduan yang berisi prosedur administrasi dan latihan.

SIP merupakan salah satu instrumen yang telah diuji kesahihan (validitas) serta keterandalannya dalam mengukur KH penderita penyakit kronis (**Pollard, 1976; Bergner, 1984**).

Sebagai contoh pada 14 penderita hipertiroid, skor SIP membaik sesuai dengan normalnya kembali kadar hormon tiroid (**Rockey, 1980**).

Penerapan SIP lainnya ialah pada penyakit-penyakit paru obstruktif kronis.

Penderita ini dibagi atas 3 kelompok :

1. Kelompok yang pertama mendapat terapi standard, dirumah
2. Kelompok yang kedua mendapat perawat khusus paru
3. Kelompok yang ketiga mendapat pengobatan apa saja yang diperlukan, kecuali perawat khusus paru

Perlakuan terhadap ketiga kelompok tersebut di atas dilaksanakan selama satu tahun. Ternyata skor SIP tidak berubah selama evaluasi serta tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok yang satu dengan yang lain. Hal tersebut di atas menunjukkan derajat kepercayaan instrumen SIP yang tinggi (**Bergner, 1984**).

Pada penelitian penderita artritis rematoid didapatkan gangguan fungsi pada semua kategori SIP kecuali *eating*. Lebih dari 40% penderita melaporkan adanya gangguan dalam hal : jalan, mengurus diri sendiri, rekreasi, aktivitas sosial, seksual dan tidur. Ternyata skor SIP dimensi fisik ini menunjukkan korelasi yang erat dengan klasifikasi

American Rheumatism Association (ARA) namun dimensi psikososial menunjukkan informasi tambahan yang tidak disinggung pada klasifikasi ARA tersebut (**Deyo, 1982**).

SIP juga dipergunakan untuk mengukur status fungsional 859 penderita gagal ginjal terminal pada sentra perawatan, berdasarkan jenis pengobatannya.

Penderita transplantasi ginjal ternyata secara fungsional lebih baik daripada penderita yang mendapat terapi dialisis di rumah, dialisis peritoneal ataupun hemodialisis di rumah sakit. Nilai yang terutama berbeda adalah dalam hal *sleep and rest, work, recreation and pastime* dan *home management* (**Hart, 1987**).

Tujuan pengobatan DM yang utama adalah mempertahankan Kualitas Hidup (KH) seoptimal mungkin, hal tersebut oleh karena :

1. DM adalah suatu penyakit kronis yang tidak dapat diobati secara tuntas, namun apabila diregulasi dengan baik, dapat mencegah keluhan akibat komplikasinya, baik yang berupa komplikasi akut maupun kronis.
2. KH yang rendah serta problem psikologik yang ada secara umum dapat mengganggu regulasi penderita DM, baik secara langsung lewat reaksi hormon *stress*, maupun tidak langsung lewat *compliance* yang buruk.

2.6.5 Pemeriksaan *treadmill*

Untuk mengklasifikasikan penderita dalam tahapan Fontaine dilakukan tes *treadmill* dengan metode NYHA yang telah dimodifikasi.

Ada 3 macam jarak jalan yang didapat dengan test *treadmill* yaitu (**Matsuo , 1996**):

1. *Painles Walking Distance* yaitu jarak jalan penderita tanpa rasa nyeri.
2. *Continous Walking Distance* Jarak jalan penderita sampai dirasakan rasa nyeri dan penderita ingin istirahat.
3. *Maximal Walking Distance* yaitu jarak jalan maksimal yang dapat ditempuh penderita.

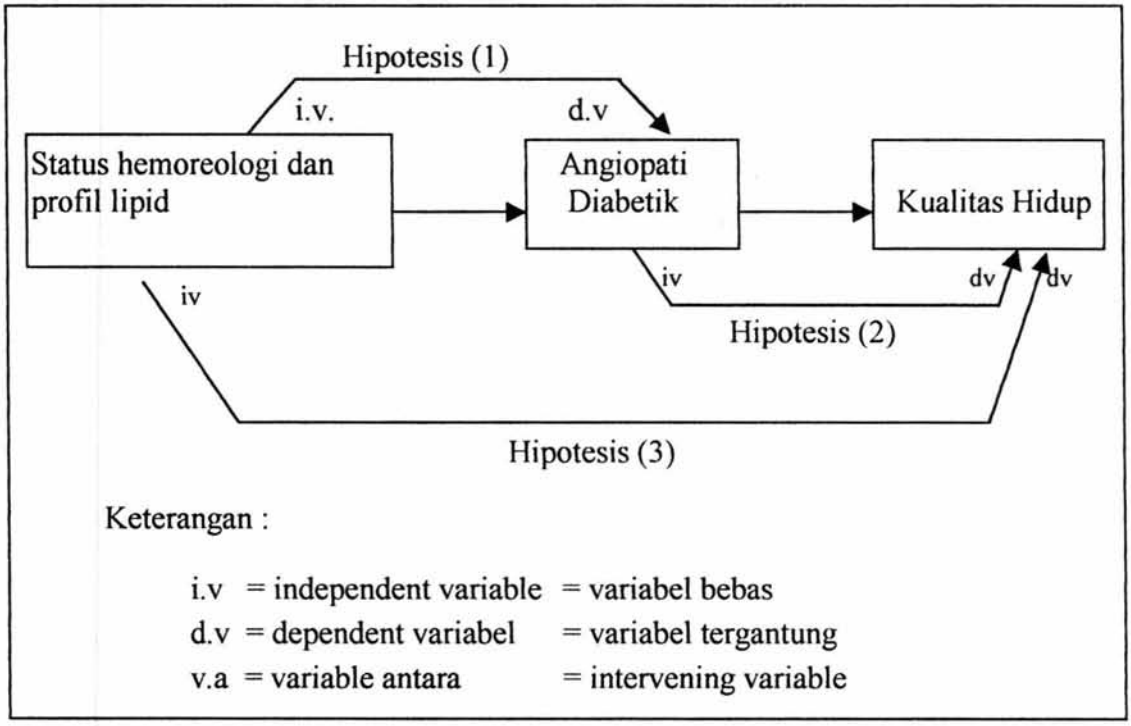
Tes *treadmill* ini yang dikerjakan pada penelitian ini merupakan parameter untuk mengukur kualitas hidup obyektif .

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual

Dengan memperhatikan beberapa variabel yang terkait, disusun konsep penelitian sebagai berikut :



GAMBAR 3.1. Skema Konsep Penelitian

Untuk menguji hipotesis 1 :

Variabel bebas : Perbaikan agregasi sel darah (eritrosit, lekosit, trombosit) dan profil lipid

Variabel tergantung : Angiopati Diabetik

Untuk menguji hipotesis 2 :

Variabel bebas : Angiopati Diabetik

Variabel tergantung : Kualitas Hidup (KH).

Untuk menguji hipotesis 3 :

Variabel bebas : Perbaikan agregasi sel darah dan profil lipid

Variabel tergantung : Kualitas Hidup (KH)

Variabel antara : Angiopati Diabetik.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Perbaikan status hemoreologi dan profil lipid akan memperbaiki Angiopati Diabetik
2. Perbaikan Angiopati Diabetik akan memperbaiki Kualitas Hidup penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer tungkai bawah.
3. Perbaikan status hemoreologi dan profil lipid akan meningkatkan Kualitas Hidup penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer tungkai bawah.

BAB 4

METODE PENELITIAN

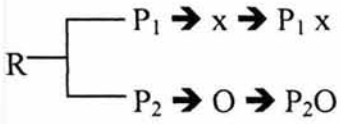
4.1 Rancang Bangun Penelitian

4.1.1 Jenis penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbaikan status atero-hemoreologi terhadap kualitas hidup penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah, oleh karena itu pendekatan yang digunakan adalah dengan melakukan penelitian eksperimental.

4.1.2 Rancangan penelitian

Dilakukan pengamatan terhadap penderita DMTTI yang memenuhi kriteria penelitian. Rancangan penelitian yang digunakan adalah metode *pre-post test control group design*, dengan desain protokol sebagai berikut (**Tjokroprawiro, 1996a**) :



Keterangan : R = randomisasi P_{1x} = populasi sesudah mengalami eksperimen x
0 = terapi standard P_{2O} = populasi tanpa mengalami eksperimen x
P = populasi
x = terapi standard + pentoksifilin

Penderita DMTTI yang sedang menderita keluhan yang sesuai dengan gangguan pembuluh darah perifer tungkai bawah setelah diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan daripada penelitian ini, diminta keikutsertaannya secara sukarela (dengan terlebih dahulu memberikan *informed consent*) dalam penelitian. Setelah dilakukan randomisasi penderita terbagi dalam 2 kelompok yakni kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol.

Dilakukan pencatatan data variabel dari kedua kelompok, kemudian dibandingkan dengan menggunakan analisis statistik yang sesuai dengan menggunakan perangkat lunak program statistik *SPSS for MS WINDOWS Release 6.0.*

4.1.3 Konsep pendekatan

Dalam penelitian ini penulis menggunakan model berfikir atau paradigma patofisiologi; sedangkan kerangka pikir atau konsep yang dipakai untuk melihat timbulnya GPDP sebagai komplikasi diabetes mellitus adalah konsep patometabolik.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penderita dalam penelitian ini adalah penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) yang berobat jalan di Poliklinik Endokrinologi RSUD. Dr. Soetomo Surabaya..

Waktu penelitian dimulai September 1998 sampai dengan Maret 1999.

4.3 Populasi, Sampel dan Besar Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi penelitian

Populasi penelitian yang digunakan adalah penderita DMTTI dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) tungkai bawah yang berobat rawat jalan di Poliklinik Endokrinologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

4.3.2 Sampel penelitian

Sampel dipilih secara acak dari penderita DMTTI dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GDPD) tungkai bawah yang berobat rawat jalan di Poliklinik Endokrinologi

RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang tersebut dibawah ini.

4.3.2.1 Kriteria inklusionum

Kriteria penderita serta yang dimasukkan dalam penelitian adalah :

a. Penderita DMTTI yang teregulasi, yakni penderita dengan HbA_{1c} 6 - 8 %
b. Berumur 40 - 65 tahun.
c. Dipilih umur 40 – 65 tahun, karena DMTTI pada umumnya terjadi pada umur 40 tahun ke atas (**Tjokroprawiro, 1993**) dan batas atas 65 tahun karena menurut World Health Organization (WHO) 1987, di atas 65 tahun merupakan kelompok usia lanjut.
d. Tidak menggunakan insulin untuk regulasi diabetesnya.
e. Didapatkan adanya retinopati diabetik yang diperiksa oleh seorang spesialis mata ahli retina.
f. Didapatkan adanya gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) tungkai bawah yang telah diperiksa dengan mengukur ABI < 0,9 dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan dengan *doppler ultrasonography.*
g. Bersedia menjadi penderita serta, dengan menanda tangani surat persetujuan atas dasar kesadaran *(informed consent)*, serta diperkuat dengan tandatangan suami atau keluarga.
h. Penderita harus kooperatif serta bertempat tinggal di wilayah Kotamadya Surabaya.
i. Dapat melaksanakan *treadmill.*

4.3.2.2 Kriteria eksklusionum

Kriteria eksklusionum dalam penelitian adalah :

a. Penderita yang menolak prosedur penelitian.

b. Penderita DM yang gula darahnya tidak teregulasi dengan baik.

c. Hipertensi (tekanan darah sistolik > 140 mmHg dan tekanan darah diastolik > 90 mmHg). Hipertensi menjadi salah satu kriteria eksklusionum dalam penelitian ini karena peneliti berusaha menghilangkan variabel perancu dalam penelitian ini.

d. Penderita dengan komplikasi berat, seperti gagal jantung, gagal ginjal, penyakit paru obstruktif kronik, sirosis hati, dan tirotoksikosis.

e. Penderita yang minum obat anti agregasi trombosit seperti aspirin, indobufen serta obat tradisional.

f. Penderita yang minum tablet kontrasepsi, karena tablet kontrasepsi dapat meningkatkan kadar lipid di dalam darah serta dapat meningkatkan koagulasi darah.

4.3.3 Besar sampel

Besar sampel untuk penelitian eksperimental dengan populasi yang tidak diketahui untuk kelompok yang berpasangan, besar sampel setiap kelompok dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \, QD^2}{d^2}$$

Untuk kelompok yang berpasangan (match) $QD^2/d^2 = 1$, sehingga besar sampel setiap kelompok adalah : $n = (Z\alpha + Z\beta)^2$.

Apabila dalam uji hipotesis digunakan beta = 0.10, berarti powernya adalah 90%.

Menurut tabel, apabila alpha = 0,01, maka nilai $Z\alpha = 2,57$.

Apabila beta = 0,10, maka nilai $Z\beta = 1,282$.

Jadi besar sampel setiap kelompok adalah $n = (2,57 + 1,282)^2 = 14,84$.

Apabila kemungkinan *drop out* = 10%, maka besar sampel setiap kelompok = 16,32 dapat dibulatkan menjadi n = 17 sampel.

Dari perhitungan di atas diperoleh n kasus = 17 orang. Dengan perbandingan kasus Perlakuan : Kontrol = 1 : 1, maka jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 17 + 17 = 34 orang.

4.4 Definisi Operasional

4.4.1 Diabetes Mellitus (DM) :

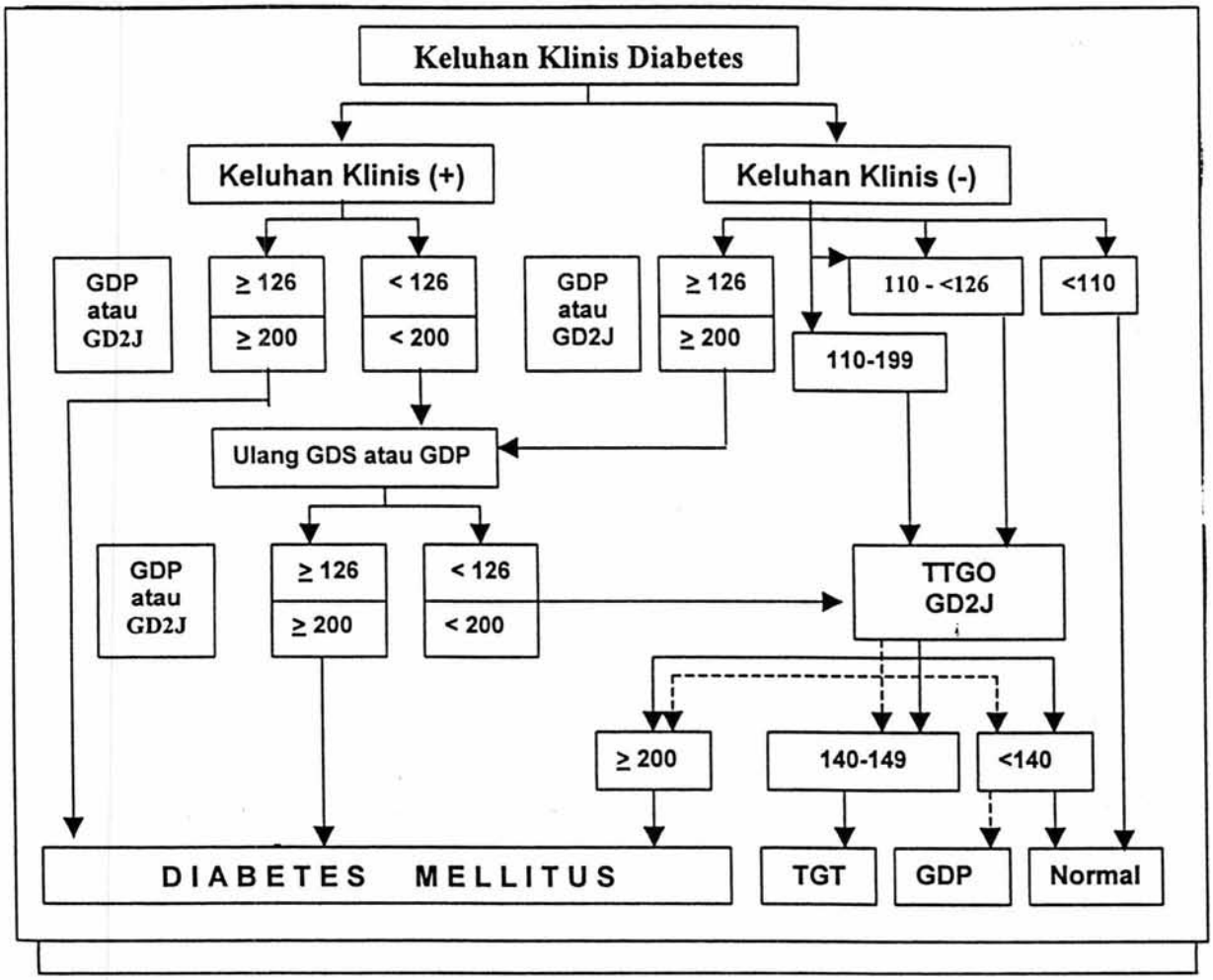
Menurut Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) tahun 1998 :

Diagnosis DM umumnya akan dipikirkan dengan adanya gejala khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan penderita adalah kesemutan, gatal, mata kabur dan impotensia pada penderita pria, serta pruritus vulvae pada penderita wanita.

a. Jika keluhan dan gejala khas, ditemukannya pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang > 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.

b. Kalau hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan TTGO diperlukan untuk konfirmasi diagnosis DM. Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya, diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa (Gambar 4.2).

c. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah penuh 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM, baik pada 2 pemeriksaan yang berbeda ataupun adanya 2 hasil abnormal pada satu saat pemeriksaan yang sama.



GAMBAR 4.1. Skema Diagnosis Kemungkinan DM (**Perkeni, 1998**)

4.4.2 Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI) (Tjokroprawiro, 1994)

Pada penelitian ini kriteria yang diambil adalah : kadar C peptide puasa, pagi hari >0,8 nanogram/ml.

4.4.3 Hemoreologi

ialah pengertian dasar patofisiologi berbagai penyakit yang berhubungan dengan aliran darah dan interaksi antara beberapa faktor yang berperan yaitu dinding

pembuluh darah, eritrosit, lekosit dan trombosit, keadaan tersebut dinyatakan dengan adanya peningkatkan viskositas darah, viskositas plasma, fibrinogen dan agregasi trombosit dan gangguan agregasi eritrosit.

4.4.4 Aterosklerosis

Adalah pengerasan arteri yang disebabkan akumulasi kolesterol dalam dinding pembuluh darah akibat tidak seimbangnya influks-efluks kolesterol yang dinyatakan dengan peningkatan kolesterol dan trigliserida (**Prabowo, 1995**).

4.4.5 Angiopati Diabetik

Angiopati diabetik adalah kelainan pembuluh darah pada penderita DM yang terdiri atas makroangiopati dan mikroangiopati. Makroangiopati ada kaitannya dengan *lipid hypothesis* sedang mikroangiopati berhubungan dengan *thrombotic hypothesis*. Adanya angiopati diabetik ini dapat diukur dengan *ankle brachial index* (ABI), *Doppler Ultrasound (DUS)*, serta tahapan Fontaine.

4.4.6 *Ankle Brachial Index* (ABI)

ABI adalah rasio antara tekanan darah sistolik pada *ankle* (pergelangan kaki) dan tekanan darah sistolik pada lengan atas. Apabila ABI < 1 menunjukkan adanya gangguan pembuluh darah perifer pada tungkai bawah.

4.4.7 Diameter Pembuluh Darah

Diameter pembuluh darah (arteria poplitea) diukur dengan *doppler ultasound.*

4.4.8 Gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) ekstremitas bawah

Adalah gangguan pembuluh darah yang menyebabkan aliran darah tidak optimal dan dalam penelitian ini diukur dengan ABI dan dikonfirmasi dengan alat Doppler merk HADECO, model ES-100 SP.

4.4.9 Kualitas hidup (KH)

Kualitas Hidup (KH) adalah ukuran kesehatan seseorang secara menyeluruh, meliputi fisik, psikis maupun sosial.

Parameter KH secara obyektif diperiksa dengan mengukur *Painless Walking Distance* (PWD), *Continous Walking Distance* (CWD), *Maximal Walking Distance* (MWD) dengan memakai *treadmill*.

Parameter subyektif KH diukur dengan pernyataan SIP (*Sickness Impact Profile*).

4.5 Protokol Penelitian

4.5.1 Tempat dan alokasi penderita-serta

Semua kasus penderita DMTTI dengan gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) di Poliklinik Endokrinologi Metabolik RSUD Dr. Soetomo Surabaya diseleksi. Semua kasus yang memenuhi syarat sebagai penderita-serta (sesuai dengan kriteria umum dan khusus) diberikan penjelasan secara rinci mengenai maksud dan tujuan penelitian. Penelitian ini mulai 1 Oktober 1998 dan selesai seluruhnya pada 31 Maret 1999. Mereka yang bersedia sebagai penderita serta menandatangani Surat Persetujuan Penderita-Serta atas dasar sukarela (*informed consent*) dan kemudian dialokasikan secara acak (memakai sistem undian gulungan kertas yang satu bertuliskan Perlakuan dan yang lain Kontrol), sehingga menjadi dua kelompok :

a. Kelompok Perlakuan

Kelompok ini mendapat perlakuan berupa :

(i) Diet B

(ii) Penyuluhan sepintas mengenai :

1. Apakah penyakit DM itu
2. Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM
3. Penyulit DM
4. Perencanaan makan
5. Kegiatan jasmani
6. Obat berkhasiat hipoglikemik dan hiperglikemik
7. Perawatan kaki

(iii) Anjuran olah raga, dengan cara latihan ringan secara teratur setiap hari selama 5 – 10 menit yang dilakukan 1 ½ jam sesudah makan pagi, siang dan sore. Beberapa kegunaan dari latihan teratur setiap hari pada penderita DM adalah (**Tjokroprawiro, 1996b**) :

1. Mencegah kegemukan apabila ditambah latihan pagi dan sore.
2. Memperbaiki aliran darah perifer dan menambah *oxygen supply*.
3. Meningkatkan kadar kolesterol-HDL (faktor protektif untuk penyakit jantung koroner).
4. Menurunkan kolesterol (total) dan trigliserida dalam darah, karena pembakaran asam lemak menjadi lebih baik.
5. Karena glikogen otot dan hati menjadi kurang, maka selama latihan akan dirangsang pembentukan glikogen baru.
6. Meningkatkan *glucose transporter* (Glut-4) di perifer, sehingga kepekaan insulin (*glucose uptake*) akan meningkat, berarti pula mengurangi resistensi

insulin. Pada penderita dengan kegemukan akan menambah jumlah reseptor insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan reseptornya.

Akibat dari faktor-faktor tersebut, regulasi DM akan lebih mudah.

(iv) Pemberian OHO yang berupa Gliclazide dengan dosis yang disesuaikan untuk mencapai target HbA_{1C} 6-8 %

(v) Pentoksifilin 3 x 400 miligram.

b. Kelompok Kontrol

Kelompok ini mendapat perlakuan yang sama dengan kelompok Perlakuan, namun tidak menerima pentoksifilin tetapi mendapat plasebo yang berupa kapsul dengan besar, bentuk serta warna yang sama dengan pentoksifilin.

Penelitian ini menggunakan metode "double blind"

4.5.2 Tahap pengukuran penderita-serta

Pada semua penderita-serta (Perlakuan dan Kontrol) dilakukakan tiga kali (tahap) pengukuran :

a. Pengukuran tahap awal

Sebelum perlakuan dimulai pada semua penderta-serta dilakukan :

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik termasuk pengukuran ABI
2. Pemeriksaan laboratorium rutin yang terdiri atas : darah lengkap, urine lengkap.
3. Pemeriksaan biokimiawi untuk DM yang terdiri atas : Gula Darah Puasa (GDP), 2 Jam Sesudah Makan (2JSM), HbA_{1c}, C-peptide puasa, kadar Insulin darah puasa.
4. Pemeriksaan Biokimiawi yang berkaitan dengan aterosklerosis yang terdiri atas : Kolesterol Total, Kolesterol LDL, Kolesterol HDL, Trigliserida, Lipoprotein (a), Asam Urat serum, Status Antioksidan Total.

5. Pemeriksaan Biokimiawi yang berkaitan dengan Hemorheologi yang terdiri atas : Viskositas darah, Viskositas Plasma, Tes Aggregasi Trombosit, Tes Agregasi Eritrosit dan Fibrinogen.
6. Pemeriksaan Biokimiawi yang berkaitan dengan efek samping obat yang meliputi : pemeriksaan Tes Faal Hati dan Tes Faal Ginjal.
7. Pemeriksaan penunjang lain yang terdiri atas : Pemeriksaan Foto Polos Dada, Elektrokardiografi, *Doppler Ultrasonography* untuk konfirmasi ABI.
8. Penilaian Kualitas Hidup yang terdiri atas : (1) Penilaian Objektif Kualitas Hidup yang berupa pemeriksaan *Treadmill*, dan (2) Penilaian Subjektif dengan menggunakan kuesioner *Sickness Impact Profile* (SIP).

b. Pengukuran tahap tengah

Dilakukan pada akhir bulan ketiga setelah perlakuan. Prosedur dan pelaksanaannya sama dengan uji awal.

c. Pengukuran tahap akhir

Dilakukan pada akhir bulan keenam setelah perlakuan. Prosedur dan pelaksanaannya sama dengan uji awal.

4.5.3 Pelaksanaan Penelitian

Penderita-serta yang bersedia ikut dalam penelitian ini (telah menandatangani *informed consent*) dilakukan anamnesis yang meliputi : lama menderita DM, lama menderita gangguan kaki, ada tidaknya kebiasaan merokok.

Pada pemeriksaan fisik diukur pula tekanan darah sistolik memakai alat *Sphigmomanometer* air raksa merk NOVA pada pergelangan kaki serta lengan atas untuk mengetahui nilai ABI; Berat Badan dan Tinggi Badan diukur dengan timbangan badan

dewasa yang dilengkapi dengan pengukuran tinggi badan, merk SMIC, untuk menentukan kebutuhan kalori seharinya.

Pada seluruh penderita dilakukan penyuluhan kesehatan yang menyangkut tentang diet, olahraga, perawatan kaki, cara minum obat serta pengenalan tanda komplikasi akut dan kronis yang berkaitan dengan DM.

Untuk regulasi gula darah semua penderita mendapatkan obat hipoglikemik oral (OHO) berupa Gliclazide. Dosis Gliclazide diberikan pada setiap penderita dengan target HbA_{1C} 6 - 8 %.

Dengan memakai *random table* penderita dibagi dalam dua kelompok, yakni kelompok perlakuan mendapat Pentoksifilin 3 x 400 mg, sedang untuk kelompok kontrol diberi plasebo dengan aturan minum 3 x 1 kapsul dengan ukuran, bentuk dan warna yang sama.

Seminggu sekali dilakukan kunjungan rumah untuk melakukan anamnesis yang berkaitan dengan keluhan yang ada. Untuk mengetahui kepatuhan penderita dalam hal minum obat, dilakukan penghitungan sisa obat yang ada.

Semua pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Cabang Surabaya dengan alasan :

1. Mutu hasil dapat dipercaya karena mengikuti *quality control* baik internal (dilakukan antar cabang Prodia) maupun eksternal dengan nilai tertinggi.
2. Pemilihan peralatan dan reagensia yang sensitif dan akurat
3. Memiliki sumber daya manusia yang profesional di bidangnya
4. Mempunyai cabang hampir di seluruh Indonesia

4.5.4 Variabel yang diamati dan teknik pengukurannya :

a. Gula darah puasa dan gula darah 2 jam sesudah makan yang diukur dengan metode Heksokinase. Sedangkan HbA_{1C} diperiksa dengan metode high performance liquid chromatography (HPLC) memakai alat diastat.

b. Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) ditegakkan apabila kadar C peptide puasa pagi hari > 0,8 ng/ml yang diukur dengan cara ELISA.

c. Hemoreologi :

Viskositas Darah, Viskositas Plasma } Diukur dengan cara viskosimetri menurut Ostwald

Fibrinogen : diukur dengan alat Chromotimer dengan cara Essay Chromogenic

Agregasi trombosit : Tes Agregasi Trombosit, diukur dengan alat Agregometer yaitu Platelet Analyzer Profile.

Agregasi eritrosit : diperiksa dengan metode Myrenne, memakai agregometer

d. Aterosklerosis :

Lipid Profile (Triad Lipid) :

Kolesterol total, Kolesterol HDL, Trigliserida, Kolesterol LDL } fotometri dengan Autoanalyzer

Lipoprotein a = Lp(a): diukur dengan cara ELISA memakai Kit Boehringer Mannheim

e. Angiopati Diabetik.

Untuk mengetahui adanya angiopati diabetik dilakukan 3 jenis pemeriksaan, ialah :

1. *Ankle Brachial Index* (ABI), ialah ABI adalah rasio antara tekanan darah sistolik pada *ankle* (pergelangan kaki) dan tekanan darah sistolik pada lengan atas.

2. Diameter pembuluh arteri poplitea, yang diukur dengan *doppler ultrasound.*

3. Tahapan Fontaine yang terdiri atas 4 tahap, ialah :

   I. Asimptomatik, rasa tidak enak yang tidak khas pada kaki atau paha pada posisi yang tertentu, sering secara insidentil

   II. *Intermitten Claudication.* Tahap II ini terdiri dari :

   IIa. *Intermitten Claudication* terjadi pada jarak 1 – 2 km sampai 200 meter.

   IIb. *Intermitten Claudication* terjadi pada jarak < 200 meter

   III. Sakit waktu istirahat. Timbul keluhan kalau ekstremitas dinaikkan dan keluhan tersebut berkurang kalau ekstremitas diturunkan kembali.

   IV. Nekrosis, ulkus, gangren, penyembuhan luka pada kaki yang jelek.

f. Kualitas Hidup (KH)

Parameter obyektif : Pengukuran PWD, CWD, dan MWD dengan memakai *treadmill*

Parameter subyektif : berdasar angka skor dari SIP (*Sickness Impact Profile*).

4.6 Cara Analisis Data

Setelah data terkumpul, dilakukan terlebih dahulu pemeriksaan data.. Data yang tidak lengkap, dilengkapi dengan cara menghubungi kembali penderita-serta.

Untuk menjawab permasalahan berdasarkan tujuan penelitian dilakukan serangkaian tahapan analisi data sebagai berikut :

1. Analisis statistik deskriptif

   Untuk menggambarkan karakteristik umum, distribusi frekuensi berbagai faktor aterohemoreologik, gangguan kualitas hidup.

2. Uji Normalitas *Kolmogorov-Smirnov*

   Digunakan untuk melihat apakah data pada penelitian ini menunjukkan distribusi yang normal.

3. Uji Homogenitas

   Digunakan untuk menganalisis perbedaan variabel penyerta antara kedua kelompok (Perlakuan dan Kontrol) : umur, jenis kelamin, kadar glukosa darah, HbA_{1c}, tes hemoreologik seperti viskositas darah, viskositas plasma, tes agregasi trombosit. Tes aterosklerosis seperti kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, Fibrinogen. Perangkat uji yang digunakan adalah uji t bila data interval dan uji Kai-Kuadrat bila data nominal.

4. *Multivariate Analysis of Variance*

   Digunakan untuk menilai derajat kemaknaan rata-rata semua variabel dalam kelompok pada saat sebelum perlakuan, 3 bulan setelah perlakuan dan 6 bulan setelah perlakuan.

5. *Multiple Regression*

   Digunakan untuk menilai pengaruh aterosklerosis dan hemoreologi terhadap angiopati diabetik, pengaruh aterohemoreologi dan angiopati diabetik terhadap kualitas hidup obyektif (PWD, CWD, MWD), serta pengaruh aterohemoreologi dan angiopati diabetik terhadap kualitas hidup subyektif (SIP).

Pada penelitian ini, hasil analisis statistik dinyatakan bermakna apabila didapatkan harga $p < 0.05$.

Analisis dilakukan pada awal penelitian sebelum diberikan perlakuan, pada bulan ketiga, serta pada akhir penelitian pada bulan keenam.

FASE DASAR

1. Kriteria penelitian
   - Persetujuan penderita
   - DM baru (penderita baru)
   - umur 40 - 65 tahun
2. Data Dasar
   - Anamnesis
   - Fisik
   - TB, BB
   - GDP/GD2JSM/GDR
3. Seleksi Penderita
   - Penderita DMTTI
   - GDR > 160 mg/dl
   - C-peptide puasa > 0,8 ng/ml
   - HbA_{1c} 6-8 %
   - Gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) tungkai bawah
   - Retinopati Diabetik (RD)

FASE PENGOBATAN

0 Minggu (0 Bulan) — 12 Minggu (3 Bulan) — 24 Minggu (6 Bulan)

P_o Diet + OHO + Pentoksifilin

K_o Diet + OHO + Plasebo

PENGOLAHAN DATA
Kolmogorov - Smirnov
Uji Homogenitas
Multivariate analysis of variance
Multiple Regression

HASIL

0 Minggu (0 Bulan)
- BB
- GDP/GD2JSM
- HbA_{1c}
- C peptide

Tes Hemoreologi
- VD, VP, TAT, TAE
- Fibrinogen

Tes Aterosklerosis
- Kol. Total, HDL,LDL,TG

Tes Angiopati Diabetik
- ABI
- Tahapan Fontaine
- Doppler Ultrasound

Tes Kualitas Hidup
- Treadmill : PWD, CWD, MWD
- Sickness Impact Profile

Efek samping obat
- SGOT/SGPT
- Kreatinin, asam urat

12 Minggu (3 bulan)
- BB
- GDP/GD2JSM
- HbA_{1c}

Tes Hemoreologi
- VD, VP, TAT, TAE
- Fibrinogen

Tes Aterosklerosis
- Kol. Total, HDL,LDL,TG

Tes Angiopati Diabetik
- ABI
- Tahapan Fontaine
- Doppler Ultrasound

Tes Kualitas Hidup
- Treadmill : : PWD, CWD, MWD
- Sickness Impact Profile

Efek samping obat
- SGOT/SGPT
- Kreatinin, asam urat

24 Minggu (6 bulan)
- BB
- GDP/GD2JSM
- HbA_{1c}

Tes Hemoreologi
- VD, VP, TAT, TAE
- Fibrinogen

Tes Aterosklerosis
- Kol. Total, HDL,LDL,TG

Tes Angiopati Diabetik
- ABI
- Tahapan Fontaine
- Doppler Ultrasound

Tes Kualitas Hidup
- Treadmill: : PWD, CWD, MWD
- Sickness Impact Profile

Efek samping obat
- SGOT/SGPT
- Kreatinin, asam urat

PENGARUH PERBAIKAN STATUS ATERO-HEMOREOLOGI PADA KUALITAS HIDUP PENDERITA DIABETES MELLITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN (DMTTI) DENGAN GANGGUAN PEMBULUH DARAH PERIFER (GPDP) TUNGKAI BAWAH
"Pre test - Post test Control Group Design"

Analisa Statistik		
$Po><P_{12}$	$P_{12}><P_{24}$	$Po><P_{24}$
$Ko><K_{12}$	$K_{12}><K_{24}$	$Ko><K_{24}$
$Po><Ko$	$P_{12}><K_{12}$	$P_{24}><K_{24}$

Keterangan :

DM	= Diabetes Mellitus	Kol	= Kolesterol total	SGOT	= Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase
TB	= Tinggi Badan	HDL	= kolesterol HDL	SGPT	= Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
BB	= Berat Badan	LDL	= Kolesterol LDL	Kreat	= Serum Kreatinin
GDP	= Gula Darah Puasa	TG	= Trigliserida	ESO	= Efek Samping Obat
GD2JPP	= Gula Darah 2 Jam Post Prandial				
GDR	= Gula Darah Rerata = GD Puasa + GD 2JPP				
RD	= Retinopati Diabetik				

Tahapan dari Fontaine (menentukan gangguan fungsional sirkulasi darah, baik untuk penderita DM maupun Non DM).

I. Asimptomatik, rasa tak enak yang tidak khas pada kaki atau paha pada posisi yang tertentu, sering secara insidensiil

II. "Intermitten claudication" : sesudah suatu jarak tertentu, rasa sakit seperti kram, kalau penderita istirahat rasa sakit tersebut berkurang penderita dapat berjalan kembali sampai rasa sakit tersebut datang kembali.
   - IIa. "Intermitten claudication" terjadi pada jarak 1-2 km sampai 200 m
   - IIb. "Intermitten claudication" terjadi pada < 200 m

III. * Sakit waktu istirahat mulai terlihat gangguan trophik
   * Timbul keluhan kalau ekstremitas horizontal / dinaikkan
   * Keluhan berkurang kalau ekstremitas diturunkan kembali

IV. Nekrosis, ulkus, gangrene, penyembuhan pada kaki jelek
   - IVa. Nekrosis Stasioner
   - IVb. Gangguan tingkat

Kualitas Hidup
Parameter obyektif : Treadmill, untuk mengukur :
- Painless Walking Distance (PWD)
- Continous Walking Distance (CWD)
- Maximum Walking Distance (MWD

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik umum penderita-serta

Sebanyak 34 penderita serta, 15 penderita Kelompok Perlakuan dan 19 orang Kelompok Kontrol yang telah memenuhi semua persyaratan umum maupun khusus, dapat mengikuti sampai pada uji tahap akhir. Jumlah penderita yang semula memenuhi kriteria sebanyak 36 penderita (17 penderita Kelompok Perlakuan dan 19 penderita Kelompok Plasebo), namun 2 orang (semua dari Kelompok Perlakuan) dikeluarkan dari penelitian karena penderita tidak tahan terhadap efek samping pentoksifilin (pusing, mual, dan muntah). Tidak ada penderita yang meninggal dunia selama kurun waktu penelitian.

Pada pemeriksaan kadar c-peptide puasa pada semua penderita-serta menunjukkan bahwa kadarnya diatas 0.8 ng/ml, sehingga dapatlah disimpulkan bahwa semua penderita serta termasuk dalam diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI).

Semua penderita-serta yang diperiksa fundus okulinya oleh seorang dokter spesialis mata (ahli retina) menunjukkan adanya retinopati diabetika yang merupakan gambaran khas dari suatu mikroangiopati diabetika.

Distribusi frekuensi umur, umur rerata serta jenis kelamin dari penderita-serta dan pengujian statistiknya dapat dilihat pada **TABEL 5.1** dan **5.2**.

TABEL 5.1. Distribusi Frekuensi Umur Penderita Serta Berdasarkan Jenis Kelamin

Umur (th)	Jenis Kelamin			Persentase
	Laki-laki	Perempuan	Jumlah	
60 – 65	5	8	13	38,24
55 – 59	2	6	8	23,52
50 – 54	1	6	7	20,59
45 – 49	1	3	4	11,77
40 – 44	-	2	2	5,88
	9	25	34	100

Pada TABEL 5.1 diatas tampak penderita-serta perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki (25 penderita perempuan dan 9 penderita laki-laki) yang berdasarkan uji statistik *Chi-Square* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian $X^2 = 0,65$ dengan $p = 0,42$ (**TABEL 5.2**).

5.1.2 Uji normalitas

Uji normalitas pada uji tahap awal penelitian, menunjukkan bahwa semua variabel mempunyai distribusi yang normal, kecuali trigliserida, tes agregasi trombosit (TAT), viskositas plasma dan *painless walking distance* (PWD). Oleh karena hanya 4 dari 29 variabel yang distribusinya tidak normal, maka distribusi sampel dalam penelitian ini dapat dianggap normal.

5.1.3 Uji homogenitas

Uji homogenitas pada tahap awal penelitian tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada semua variabel dalam penelitian ini .

Rentang umur penderita serta antara 40 - 65 tahun dengan umur rerata 56,09 $\pm$ 6,53 tahun dengan uji homogenitas untuk umur rerata pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

TABEL 5.2. Uji Homogenitas Umur dan Lama DM, Lama Keluhan Kaki, Kadar C-Peptide, Kadar Insulin Puasa, Kadar Gula Darah Puasa dan 2 Jam Sesudah Makan serta Indeks Massa Tubuh Berdasarkan Kelompok Penelitian (n=34)

Variabel	Kel. Perlakuan n = 15		Kel. Kontrol n= 19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
Umur	56,80	6,03	55,53	7,02	0,580	NS
Lama DM	9.53	4,75	8,74	6,84	0,704	NS
Lama kaki	2,39	1,80	2,26	2,40	0,857	NS
C-peptide	3,46	1,50	3,12	1,58	0,530	NS
Insulin puasa	13,23	8,60	13,34	7,34	0,969	NS
GDP	108,47	7,43	101,68	16,24	0,145	NS
GD2JSM	169,20	25,81	158,73	29,34	0,285	NS
IMT	22,54	1,71	23,04	1,63	0,783	NS

Catatan : NS = non significan; S= significan

TABEL 5.2 diatas menunjukkan bahwa tidak ada perbedaaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol untuk faktor : lama menderita DM, lama menderita keluhan kaki, insulin puasa, regulasi gula darah serta indeks masa tubuh (IMT) yang berpengaruh terhadap terjadinya angiopati diabetik pada $p > 0,01$. Adapun faktor lainnya seperti hipertensi tidak didapatkan pada semua penderita-serta (karena merupakan kriteria eksklusionum), sedangkan merokok hanya didapatkan pada seorang penderita-serta yang kemudian menghentikan merokok selama penelitian.

5.1.4 Status aterohemoreologi

5.1.4.1 Profil lipid

Gambaran profil lipid pada kelompok Perlakuan dan Kontrol pada uji tahap awal penelitian adalah sebagai berikut :

TABEL 5.3. Profil Lipid pada Uji Tahap Awal Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n = 15		Kelompok Kontrol n = 19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	P	Hasil
Kolesterol Total	265,73	39,21	273,47	46,85	0,611	NS
Kolesterol HDL	39,73	12,68	38,53	114,21	0,728	NS
Kolesterol LDL	173,13	55,54	161,63	57,88	0,562	NS
Trigliserida	295,07	114,48	289,74	93,22	0,882	NS

Dari **TABEL 5.3** diatas dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar kolesterol total, HDL, LDL maupun trigliserida antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.

Sedangkan pada uji tahap tengah penelitian nampak bahwa tidak terdapat adanya perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol seperti yang tertera dalam **TABEL 5.4** dibawah ini.

TABEL 5.4. Profil Lipid pada Uji Tahap Tengah Penelitian (n=34)

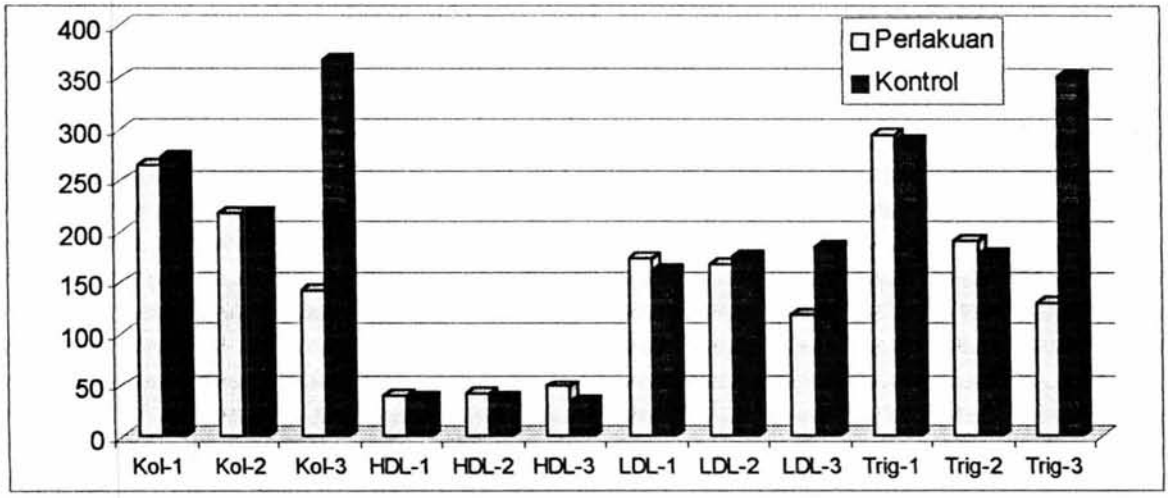
Variabel	Kelompok Perlakuan n = 15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
Kolesterol Total	218,33	57,29	218,53	49,51	0,992	NS
Kolesterol HDL	42,73	13,07	37,37	7,83	0,148	NS
Kolesterol LDL	167,87	57,37	175,00	65,93	0,743	NS
Trigliserida	191,73	78,36	177,43	66,76	0,572	NS

TABEL 5.5. Profil Lipid pada Uji Tahap Akhir Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
Kolesterol Total	142,73	29,55	367,95	114,21	0,001	S
Kolesterol HDL	48,87	10,36	34,79	6,36	0,001	S
Kolesterol LDL	118,27	24,46	185,26	63,18	0,001	S
Trigliserida	129,80	27,12	352,11	153,13	0,001	S

Pada uji tahap akhir penelitian nampak bahwa semua parameter lipid pada Kelompok Perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna dibanding dengan Kelompok Kontrol. Hal tersebut diduga Pentoksifilin meningkatkan kemampuan gliclazide dalam memperbaiki dislipidemia yang terjadi.

Secara keseluruhan gambaran dari profil lipid selama perlakuan dapat dilihat pada **GAMBAR 5.1** dibawah ini.



GAMBAR 5.1. Profil lipid penderita serta pada uji tahap awal (1), tahap tengah (2), dan Tahap akhir (3) penelitian.

5.1.4.2 Status hemoreologi

Pada uji tahap awal penelitian menunjukkan bahwa semua parameter hemoreologi dari kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna seperti yang terlihat pada **TABEL 5.6**.

TABEL 5.6. Status Hemoreologi pada Uji Tahap Awal Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
TAT-adp	2,20	1,01	2,26	0,99	0,856	NS
TAT-epineprin	2,40	0,91	1,8	0,99	0,137	NS
TAT-kolagen	2,33	0,98	2,26	0,99	0,838	NS
M.EA	14,41	0,58	14,49	0,49	0,654	NS
MEA	3,67	0,52	3,56	0,43	0,484	NS
Fibrinogen	375,56	121,78	377,73	137,20	0,962	NS
Viskositas darah	9,14	0,56	9,33	0,48	0,303	NS
Viskositas plasma	4,59	0,18	4,68	0,15	0,136	NS

TABEL 5.7. Status Hemoreologi pada Uji Tahap Tengah Penelitian (n=34)

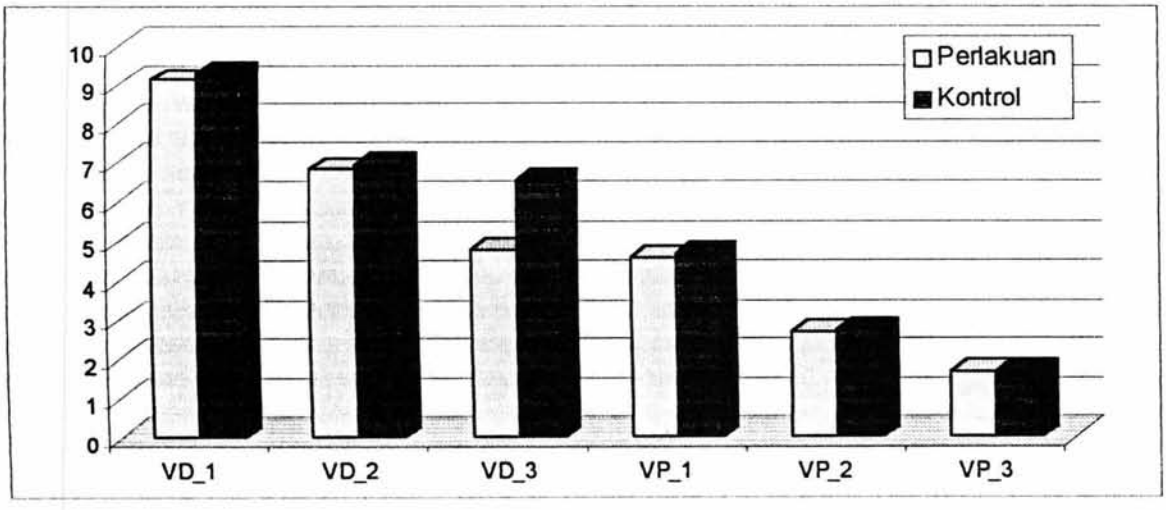
Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
TAT-adp	1,00	0,00	1,95	1,03	0,001	S
TAT-epineprin	1,00	0,00	1,05	0,23	0,382	NS
TAT-kolagen	1,13	0,52	2,53	0,77	0,570	NS
M.EA	10,28	1,93	11,58	1,96	0,063	S
MEA	1,91	0,40	2,23	0,76	0,121	NS
Fibrinogen	327,61	105,65	404,22	102,40	0,040	S
Viskositas darah	6,83	0,71	6,94	0,57	0,642	NS
Viskositas plasma	2,69	0,18	2,75	0,12	0,290	NS

Pada uji tahap tengah penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol dalam hal TAT-adp, M.EA dan fibrinogen, sedangkan parameter yang lain tidak menunjukkan perberbedaan yang bermakna (**TABEL 5.7**).

TABEL 5.8. Status Hemoreologi pada Uji Tahap Akhir Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	P	Hasil
TAT-adp	1,07	0,26	2,63	0,68	0,001	S
TAT-epineprin	1,13	0,52	2,16	0,69	0,001	S
TAT-kolagen	1,13	0,52	2,53	0,77	0,001	S
M.EA	8,69	1,63	16,36	1,41	0,001	S
MEA	1,07	0,08	4,82	0,92	0,001	S
Fibrinogen	166,90	31,32	464,44	156,38	0,001	S
Viskositas darah	4,81	1,14	6,54	0,54	0,001	S
Viskositas plasma	1,67	0,20	1,68	0,18	0,853	NS

Pada uji tahap akhir penelitian (setelah 6 bulan perlakuan) nampak bahwa semua parameter hemoreologi antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, kecuali viskositas plasma (**TABEL 5.8**). Adapun gambaran viskositas darah dan plasma pada ketiga tahapan pengujian dapat dilihat pada **GAMBAR 5.2** dibawah ini.



GAMBAR 5.2. Viskositas darah (VD) dan viskositas plasma (VP) penderita serta pada Uji tahap awal (1), tengah (2), dan akhir (3) penelitian.

Seperti diketahui viskositas plasma dipengaruhi oleh lipid dan protein plasma, serta fibrinogen. Pada penelitian ini kadar fibrinogen serta lipid plasma menurun, namun belum diketahui apakah kadar protein plasma tetap atau bahkan meningkat, sehingga hasil akhirnya viskositas plasma tidak berubah secara bermakna.

5.1.5 Parameter angiopati diabetik

Parameter adanya angiopati diabetik pada penelitian ini dinilai dengan *Ankle Brachial Index* (ABI), diameter arteri poplitea kanan (Dia-Ka) dan kiri (Dia-Ki) serta tahapan Fontaine. Adapun hasil ketiga tahap pengujian tertera dalam **TABEL 5.9.**

TABEL 5.9. Parameter Angiopati Diabetik pada Uji Tahap Awal Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
ABI	0,702	0,226	0,727	0,128	0,684	NS
DIA Ka	0,520	0,101	0,526	0,10	0,787	NS
DIA Ki	0,492	0,10	0,487	0,98	0,839	NS
Fontaine	3,40	1,12	3,11	1,10	0,447	NS

Uji tahap awal penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna parameter angiopati diabetik antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol, demikian pula pada uji tahap tengahnya seperti pada **TABEL 5.10**.

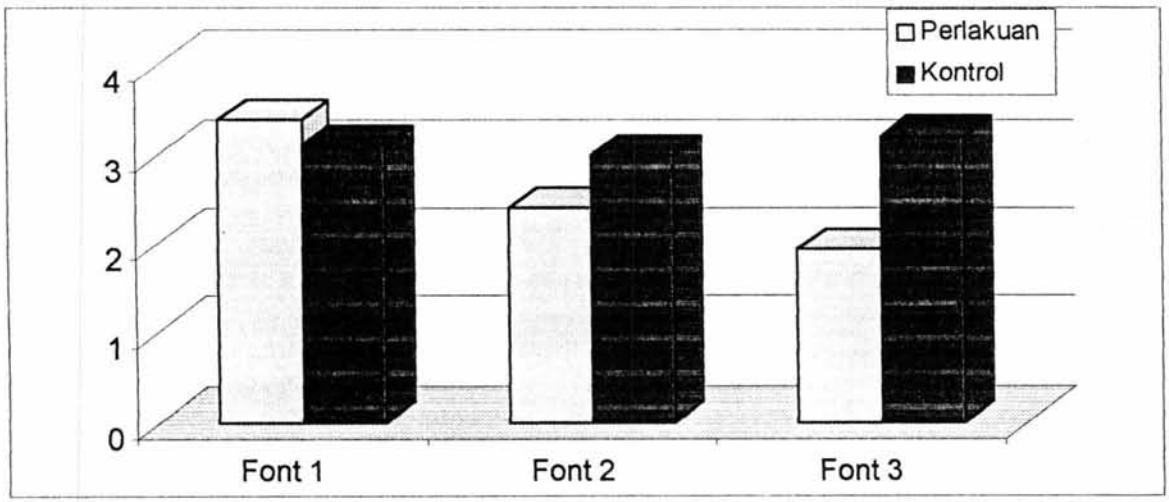
TABEL 5.10. Parameter Angiopati Diabetik pada Uji Tahap Tengah Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
ABI	0,74	0,19	0,71	0,13	0,567	NS
DIA Ka	0,51	0,10	0,48	0,10	0,290	NS
DIA Ki	0,48	0,11	0,45	0,10	0,339	NS
Fontaine	2,40	0,99	3,00	1,00	0,090	NS

TABEL 5.11. Parameter Angiopati Diabetik pada Uji Tahap Akhir Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	P	Hasil
ABI	0,78	0,16	0,71	0,13	0,145	NS
DIA Ka	0,51	0,10	0,48	0,10	0,290	NS
DIA Ki	0,49	0,10	0,48	0,10	0,839	NS
Fontaine	1,93	1,93	3,21	1,08	0,001	S

Pada akhir penelitian hanya tahapan Fontaine saja yang menunjukkan perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol (**TABEL 5.11**), sedangkan tiga parameter angiopati diabetik lainnya tidak berbeda bermakna. Secara keseluruhan tahapan Fontaine dapat dilihat pada **GAMBAR 5.3** dibawah ini.



GAMBAR 5.3. Tahapan Fontaine penderita serta pada uji tahap awal (1), tengah (2), dan akhir (3) penelitian.

5.1.6 Parameter kualitas hidup

5.1.6.1 Parameter objektif kualitas hidup

Parameter objektif KH yang diperiksa adalah kapasitas fungsional (KF) penderita serta yang meliputi :

1. *Painless Walking Distance* (PWD) : kemampuan jalan bebas nyeri penderita

2. *Continous Walking Distance* (CWD) : kemampuan jalan penderita sampai penderita merasakan ingin istirahat
3. *Maximal Walking Distance* (MWD) : kemampuan jalan maksimal penderita.

Pada tahap awal penelitian jarak PWD,CWD dan MWD pada kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol adalah sebagai berikut :

TABEL 5.12. Parameter Obyektif Kualitas Hidup (*Treadmill*) pada Uji Tahap Awal Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
PWD	103,47	78,95	122,48	80,69	0,496	NS
CWD	120,42	79,48	137,37	85,68	0,559	NS
MWD	136,09	93,19	149,60	86,68	0,665	NS

NS= non significan; S = significan

Pada awal penelitian ketiga parameter obyektif KH tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.

TABEL 5.13. Parameter Obyektif Kualitas Hidup (*Treadmill*) pada Uji Tahap Tengah Penelitian (n=34)

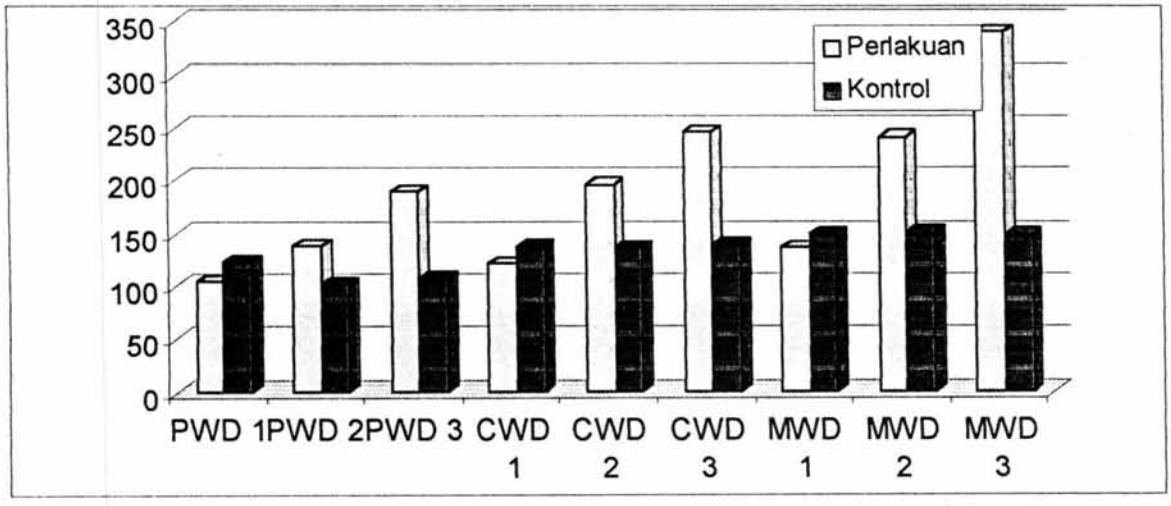
Variabel	Kelompok Perlakuan N=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
PWD	138,19	74,13	101,89	85,51	0,202	NS
CWD	195,93	92,66	136,22	88,90	0,065	NS
MWD	241,80	94,41	150,67	94,55	0,009	S

Pada uji tahap tengah pebelitian PWD dan CWD tidak berbeda bermakna, sedangkan MWD berbeda bermakna secara statistik antara kedua kelompok penelitian.

TABEL 5.14. Parameter Obyektif Kualitas Hidup (*Treadmill*) pada Uji Tahap Akhir Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
PWD	189,14	82,09	106,88	85,88	0,008	S
CWD	246,50	100,55	138,69	104,46	0,005	S
MWD	340,91	123,47	148,57	96,97	0,001	S

Dari tiga tahap pengujian parameter KH obyektif nampak bahwa setelah tiga bulan pemberian perlakuan didapatkan adanya perbaikan jarak jalan pada kedua kelompok penelitian. Pada uji statistik tahap tengah penelitian nampak bahwa hanya MWD yang berbeda secara bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol, sedangkan pada uji tahap akhir penelitian semua parameter KH obyektif berbeda secara bermakna antara kedua kelompok (lihat GAMBAR 5.4) .



GAMBAR 5.4. Parameter kualitas hidup obyektif penderita serta yang diukur dengan menggunakan *treadmill* pada tahap awal (1), tengah (2), dan akhir (3) penelitian

Keterangan : PWD = Painless Walking Distance
CWD = *Continous Walking Distance*
MWD = *Maximal Walking Distance*

5.1.6.2 Parameter subjektif kualitas hidup

Dalam pemeriksaan awal semua penderita serta melaporkan gangguan salah satu atau lebih kategori KH subyektif. Pada uji tahap awal penelitian, tidak didapatkan adanya perbedaan nilai KH subyektif yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok penelitian.

Tiga bulan setelah pemberian perlakuan, yakni pada uji tahap tengah penelitian, semua parameter KH subyektif dimensi fisik (A, M, BCM) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, sedangkan pada parameter KH subyektif dimensi psikososial yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik adalah SI dan C, dan parameter KH subyektif dimensi umum yang bermakna adalah E, HM, RP (**lihat TABEL 5.16**).

TABEL 5.15. Parameter Subyektif Kualitas Hidup (SIP) pada Uji Tahap Awal Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
A	95,.99	5,71	93,89	6,41	0,329	NS
M	90,43	8,66	94,23	3,96	0,132	NS
BCM	93,24	6,10	93,61	4,33	0,835	NS
SI	85,62	3,98	85,14	3,85	0,728	NS
C	91,38	8,26	91,37	4,02	0,994	NS
AB	89,58	7,50	93,38	4,34	0,853	NS
EB	92,94	5,51	93,82	6,84	0,691	NS
SR	91,14	9,41	91,30	6,40	0,955	NS
E	93,50	5,28	93,00	4,62	0,758	NS
HM	93,45	6,28	94,60	4,47	0,540	NS
RP	90,17	12,21	93,08	6,06	0,371	NS
W	95,08	4,25	96,55	3,68	0,290	NS

Catatan : A = ambulation; M= mobility; BCM = body care movement; SI= social interaction; C= communication; AB=alertness behavior; EB=emotional behavior; SR= sleep and rest; E= eating; HM= home management; RP = recreation and pastime; W= working; NS = non-significan; S= significan.

TABEL 5.16. Parameter Subyektif Kualitas Hidup (SIP) pada Uji Tahap Tengah Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
A	52,75	12,01	71,81	7,75	0,001	S
M	54,33	5,62	86,77	5,69	0,001	S
BCM	48,99	9,62	82,66	4,66	0,001	S
SI	55,37	9,66	70,84	7,33	0,001	S
C	72,86	6,83	82,30	7,69	0,001	S
AB Alert Behav	71,01	7,89	90,37	5,65	0,411	NS
EB Bmot. a	74,93	5,92	77,72	10,45	0,363	NS
SR Sleep Rest	77,13	8,49	81,33	5,66	0,094	NS
E	75,18	9,85	82,22	8,58	0,033	S
HM	74,51	5,90	90,18	4,64	0,001	S
RP	74,22	9,10	88,44	6,55	0,001	S
Work	82,70	8,54	86,50	5,21	0,119	NS

Setelah mendapatkan perlakuan selama 6 bulan, maka dilakukan pengujian pada tahap akhir penelitian untuk melihat besarnya gangguan kualitas hidup pada kedua kelompok penelitian seperti yang tertera dibawah ini :

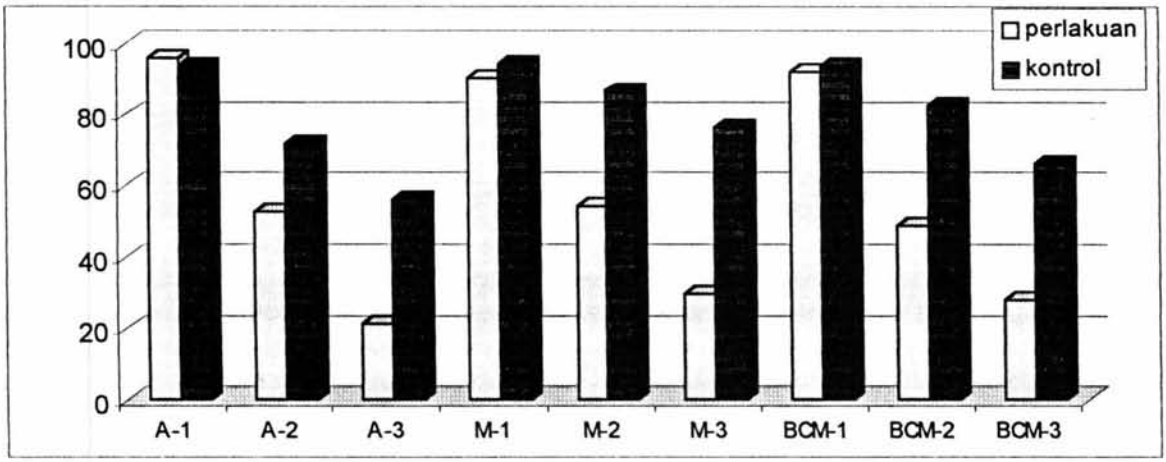
TABEL 5.17. Parameter Subyektif Kualitas Hidup (SIP) pada Uji Tahap Akhir Penelitian (n=34)

Variabel	Kelompok Perlakuan n=15		Kelompok Kontrol n=19		Uji Statistik	
	x	SD	x	SD	p	Hasil
A	21,58	10,46	56,15	8,63	0,001	S
M	29,59	7,45	76,19	7,93	0,001	S
BCM	28,12	4,90	66,45	4,66	0,001	S
SI	9,26	3,95	53,48	13,70	0,001	S
C	60,51	12,01	65,52	2,03	0,131	NS
AB	51,22	7,68	82,13	5,13	0,645	NS
EB	64,07	8,23	67,59	5,75	0,151	NS
SR	55,10	9,37	80,28	5,91	0,001	S
E	58,35	10,61	69,19	10,92	0,007	S
HM	52,72	3,72	81,16	5,24	0,001	S
RP	53,10	12,16	81,55	4,56	0,001	S
W	75,49	9,66	71,50	16,30	0,409	NS

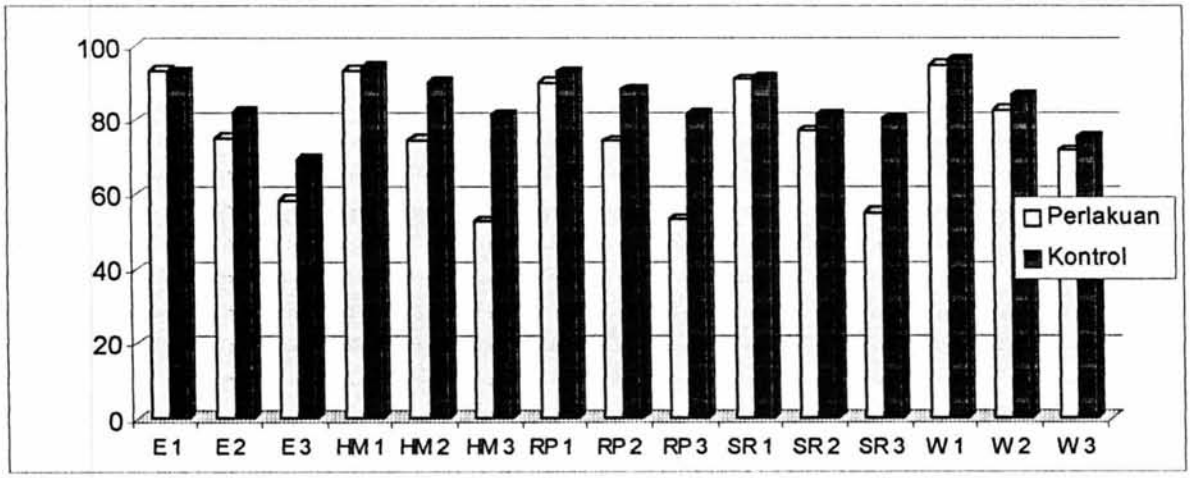
Dari TABEL 5.17 diatas nampak bahwa setelah 6 bulan pemberian perlakuan didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada sebagian besar parameter KH subyektif

antara Kelompok Penelitian dan Kelompok Kontrol, kecuali pada C, AB, EB (dimensi psikososial) dan W (dimensi umum).

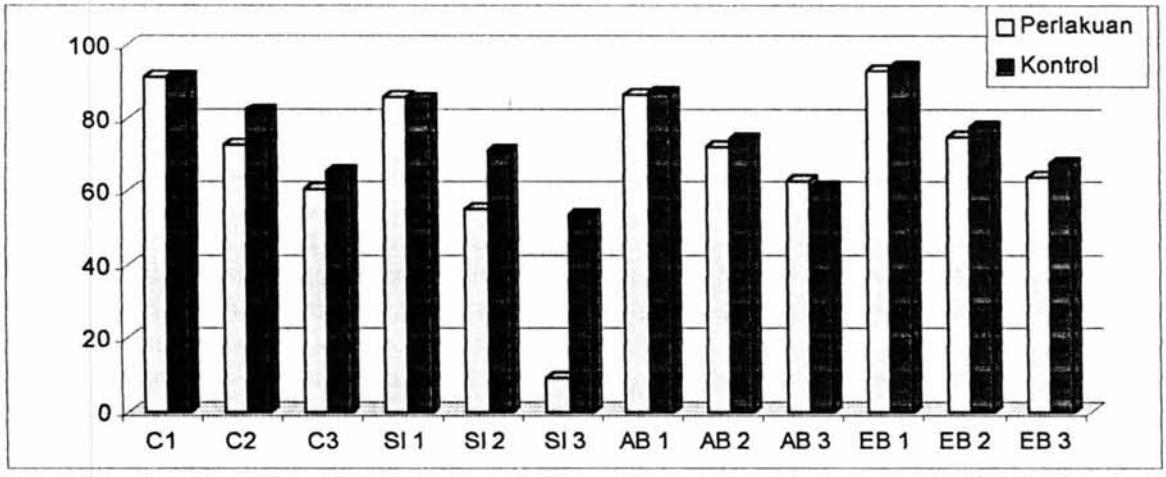
Secara keseluruhan gambaran kualitas hidup subyektif yang diukur dengan *sickness impact profile* (SIP) untuk dimensi fisik, dimensi psikososial, dan dimensi umum masing-masing dapat dilihat pada **GAMBAR 5.5**, **GAMBAR 5.6,** dan **GAMBAR 5.7** secara berturut-turut.



GAMBAR 5.5. Kualitas hidup subyektif dimensi fisik penderita serta pada uji tahap awal (1), tahap tengah (2), dan tahap akhir (3) penelitian.



GAMBAR 5.6. Kualitas hidup subyektif dimensi psikososial penderita serta pada uji tahap awal (1), tahap tengah (2), dan tahap akhir (3) penelitian.



GAMBAR 5.7. Kualitas hidup subyektif dimensi umum penderita serta pada uji tahap awal (1), tahap tengah (2), dan tahap akhir (3) penelitian.

5.1.7 Efek samping perlakuan

Dalam penelitian ini ada 2 orang penderita-serta (semua dari kelompok Perlakuan) yang dikeluarkan dari penelitian karena tidak tahan terhadap efek samping Pentoksifilin berupa pusing, mual dan muntah. Sedangakan pemeriksaan tes faal hati dan ginjal yang dikerjakan 3 bulan dan 6 bulan sesudah perlakuan tidak tidak menunjukkan adanya kelainan.

5.2 Analisis Hasil Penelitian

5.2.1 Pengaruh perlakuan terhadap status aterohemoreologi

5.2.1.1 Pengaruh perlakuan terhadap profil lipid

Pada uji tahap tengah penelitian (tiga bulan setelah perlakuan) semua profil lipid (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol. Dengan uji statistik MANOVA, seluruh variabel dependen (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida) secara bersama-sama tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($F=0,089$; $DF = 4$; $p = 0,454$); sedangkan dengan uji statistik ANOVA, masing-masing variabel, yaitu kolesterol total, kolesterol HDL,

kolesterol LDL dan trigliserida tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($p > 0,05$).

Pada uji tahap akhir penelitian (enam bulan setelah perlakuan) uji statistik MANOVA, seluruh variabel dependen (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida) secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($F=1,88$; $DF = 4$; $p = 0,001$); sedangkan dengan uji statistik ANOVA, masing-masing variabel, yaitu kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($p = 0,001$).

Pemberian perlakuan selama tiga bulan, belum dapat membuat suatu perbedaan yang bermakna terhadap profil lipid antara kedua kelompok penelitian, sedangkan enam bulan setelah nampak bahwa pemberian perlakuan dapat memperbaiki emberian perlakuan terdapat adanya pengaruh yang bermakna baik pada masing-masing profil lipid (secarta sendiri-sendiri) maupun secara keseluruhan (berkelompok).

5.2.1.2 Pengaruh perlakuan terhadap status hemoreologi

Pada uji tahap tengah penelitian, status hemoreologi menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada variabel TAT $_{ADP}$ dan fibrinogen antara kelompok Perlakuan dan Kontrol, sedangkan untuk variabel yang lainnya (TAT $_{EPI}$, TAT $_{KOL}$, M.EA, MEA, viskositas darah dan viskositas plasma) tidak menujukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($p > 0,05$). Pada uji statistik MANOVA, seluruh variabel dependen (tes agregasi trombosit, tes agregasi eritrosit, fibrinogen, viskositas darah dan viskositas plasma) secara bersama-sama tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($F = 0,50750$; $DF = 6$; $p = 0,065$). Dengan uji statistik ANOVA, masing-masing variabel, yaitu tes agregasi trombosit, tes agregasi eritrosit, viskositas darah dan viskositas plasma tidak menunjukkan

adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$), kecuali fibrinogen ($p = 0,040$) untuk kelompok Perlakuan.

Setelah enam bulan pemberian perlakuan, yakni pada tahap akhir penelitian, uji statitstik MANOVA menunjukkan bahwa seluruh variabel dependen secara bersama-sama menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol ($F = 17,42$; $DF = 6$; $p = 0,001$), sedangkan pada uji statistik ANOVA, masing-masing variabel, yaitu tes agregasi trombosit, tes agregasi eritrosit, fibrinogen dan viskositas darah menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,001$), kecuali viskositas plasma ($p = 0,853$).

TAT_{ADP} dan fibrinogen walaupun secara sendiri-sendiri menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara Kelompok Penelitian dan Kontrol setelah tiga bulan mendapatkan perlakuan, namun status hemoreologi secara keseluruhan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Enam bulan setelah perlakuan nampak bahwa status hemoreologi secara keseluruhan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol, walaupun tidak terdapat perrbedaan yang bermakna pada viskositas plasma antara kedua kelompok penelitian tersebut.

5.2.2 Pengaruh perlakuan terhadap parameter angiopati diabetik

Diantara parameter angiopati diabetik (AD) yang diukur dalam penelitian ini, ABI dan diameter arteri poplitea tidak menunjukkan adanya perubahan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian baik pada tahap awal, tahap tengah maupun tahap akhir penelitian. Tahapan Fontaine merupakan satu-satunya parameter AD pada penelitian ini yang pada uji tahap akhir penelitian menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol

5.2.3 Pengaruh profil lipid dan status hemoreologi terhadap angiopati diabetik dan kualitas hidup

5.2.3.1 Uji tahap tengah penelitian

Pada uji tahap tengah penelitian (tiga bulan setelah perlakuan), analisis statistik menunjukkan :

1. Dengan uji statistik Manova, seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum) secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Kontrol dengan kelompok Perlakuan (F=16,98 ; DF=5 ; p=0,001).
2. Dengan uji statistik Anova, masing-masing variabel yaitu parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol (p=0,001) , sedang variabel angiopati diabetik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol
3. Dengan analisa Regresi, tampak bahwa :
   a) Profil lipid pada uji tahap tengah penelitian **secara bermakna mempengaruhi** angiopati diabetik (p=0,015)
   b) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap angiopati diabetik
   c) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*).

d) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap terhadap parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*).

e) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi fisik .

f) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi fisik

g) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi psikososial.

h) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi psikososial.

i) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum.

j) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum.

Secara keseluruhan (efek grup), semua variabel dependen yang terdiri angiopati diabetik, KH obyektif dan KH subyektif secara bersama-sama menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol, walaupun variabel angiopati diabetik secara sendiri (dengan uji ANOVA) tidak berbeda secara bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Pada uji tahap tengah penelitian tampak bahwa perbaikan profil lipid mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap angiopati diabetik, walaupun tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap KH obyektif dan KH subyektif. Sedangkan perbaikan status hemoreologi tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap angiopati diabetik, KH obyektif dan KH subyektif pada semua dimensi.

5.3.2.2 Uji tahap akhir penelitian

Pada uji tahap akhir penelitian (enam bulan setelah perlakuan), analisis statistik menunjukkan :

1. Dengan uji statistik Manova, seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, parameter obyektif kualitas hidup yang diukur dengan *treadmill* dan parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum) secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol (F=14,62 , DF=5 , p=0,001).
2. Dengan uji statistik Anova, masing-masing variabel yaitu angiopati diabetik serta parameter subyektif kualitas hidup yang terdiri dari dimensi fisik, psikososial dan umum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (p = 0,001), sedang variabel *treadmill* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok Kontrol dan kelompok Perlakuan
3. Dengan analisa Regresi, tampak bahwa :
   a) Profil lipid pada uji tahap akhir penelitian **secara bermakna mempengaruhi** angiopati diabetik (p=0,005)
   b) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap angiopati diabetik
   c) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*).
   d) Terdapat pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*).
   e) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi fisik .

f) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi fisik

g) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi psikososial.

h) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi psikososial.

i) Terdapat pengaruh yang bermakna dari profil lipid terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum (p= 0,036).

j) Tidak ada pengaruh yang bermakna dari status hemoreologi terhadap parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum.

Walaupun seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, KH obyektif dan KH subyektif) secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol pada uji tahap akhir penelitian, namun pada uji ANOVA, KH obyektif secara sendiri tidak berbeda secara bermakna.

Perbaikan profil lipid mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap angiopati diabetik dan KH subyektif dimensi umum, sedangkan perbaikan status hemoreologi tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terdapat semua variabel dependen.

BAB 6

PEMBAHASAN

Gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) merupakan faktor yang sangat penting yang berperan pada terjadinya ulkus di tungkai bawah yang tidak sembuh-sembuh, rasa sakit serta mengakibatkan amputasi baik pada penderita DM maupun Non-DM. Sedangkan angka kejadian GPDP tungkai bawah pada penderita DM paling sedikit 4 kali penderita non-DM dan angka tersebut akan meningkat dengan bertambahnya usia serta lama diabetesnya (**Pecoraro, 1990; Gibbons, 1998**).

Dalam studi populasi didapatkan angka sekitar 10% pada penderita DM yang mengalami *pulse dificite* serta *absent pulses,* sekitar 20 - 30% didapatkan iskemia yang berat sebagai akibat GPDP, sekitar 62% kasus yang berkaitan dengan ulserasi tungkai bawah yang tidak kunjung sembuh dan didapatkan pula 46% GPDP yang berakibatkan amputasi (**Gibbons, 1993**).

Seperti kita ketahui amputasi tungkai merupakan salah satu masalah yang paling ditakuti oleh penderita DM, hal tesebut merupakan masalah yang serius serta memerlukan penanganan khusus dan program pencegahan secara terpadu (**Pecoraro, 1990**).

Dikatakan bahwa 8% dari penderita DMTTI telah menderita GPDP pada waktu diagnosis ditegakkan. 55% dari penderita, GPDP tersebut diatas terjadi setelah 20 tahun setelah penderita menderita diabetes mellitus (**Palumbo, 1985**).

GPDP mengakibatkan menurunnya perfusi arteri kedalam tungkai bawah serta kaki, selain itu kelainan tersebut mempunyai peran yang penting pada terjadinya ulserasi tungkai serta gangguan penyembuhan luka, menurunnya kemampuan penyembuhan infeksi akibat gangguan distribusi oksigen, nutrisi serta komponen-komponen respon imun dan antibiotik pada daerah yang terkena infeksi (**Caputo,1994; Gibbons, 1995**).

Dikatakan 15% penderita DMTTI tersebut akan mengalami ulkus pada kakinya, sedang amputasi terjadi 15 kali lebih banyak pada penderita DM daripada non-DM (**Palumbo, 1985**)

DM merupakan salah satu faktor yang penting untuk terjadinya GPDP, disamping faktor-faktor lain seperti hipertensi, merokok, dislipidemia, kegemukan serta riwayat keluarga yang pernah mengalami GPDP.

Tindakan pencegahan atau memperlambat terjadinya GPDP merupakan usaha yang paling baik dan hal tersebut dapat dilakukan dengan menyingkirkan faktor-faktor risiko yang meliputi : merokok, regulasi DM yang baik, pengontrolan hipertensi dan dislipidemia, mempertahankan berat badan yang ideal, memperbaiki faktor hemoreologi serta olah raga yang teratur (**LoGerfo, 1984**).

GPDP merupakan problema utama dari seorang penderita diabetes mellitus, karena mengakibatkan morbiditas yang terus menerus, baik berupa ulkus yang lama sembuh, gangguan trofik pada jari kaki, rasa nyeri waktu jalan maupun waktu istirahat, sembab kaki dan tungkai, yang kesemuanya dapat mengganggu kualitas hidup penderita oleh karena akan memberikan invaliditas yang terus-menerus dalam jangka panjang (**Puruhito, 1997**).

Manifestasi klinis penderita dengan GPDP bervariasi, tergantung pada tingkat aktivitasnya serta kecukupan jalur kolateralnya. Salah satu keluhan awal dan yang utama dari GPDP adalah *Claudication Intermitten* yakni ketidak-mampuan penderita untuk berjalan sampai jarak yang tertentu akibat rasa sakit pada otot-otot tungkai bawah (**Pomposelli, 1991**).

GPDP tungkai bawah disebabkan oleh adanya gangguan aterohemoreologi dan penanganan secara terpadu gangguan tersebut akan menyebabkan perbaikan perfusi arteri sehingga mengakibatkan berkurangnya keluhan subyektif serta perbaikan jarak jalan bebas nyeri (keluhan obyektif) penderita.

6.1 Jenis Kelamin, Umur, IMT, Merokok dan Hipertensi

Penderita-Serta pada penelitian ini terdiri dari 9 orang laki-laki dan 25 orang perempuan. Jadi dalam penelitian ini jumlah penderita GPDP perempuan didapatkan lebih banyak dibanding dengan laki-laki. Hasil penelitian Diabetic Chronic Complication Trial (DCCT) mengungkapkan bahwa prevalensi kaki diabetes didapatkan lebih banyak pada laki-laki dibanding dengan perempuan (DCCT Research Group, 1988; Veglio, 1990). Hal tersebut disebabkan oleh populasi DM di negara barat memang lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan. Berlainan dengan negara barat, penelitian di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta yang menunjukkan jumlah kaki diabetes perempuan 3 kali lebih banyak dibandingkan dengan penderita KD laki-laki (Rusdi, 1989), sedangkan hasil penelitian Ari Sutjahjo (1996), menunjukkan dalam kurun waktu 5 tahun (1991-1995), dari 1.817 penderita kaki diabetes yang mengalami rawat inap di RSUD Dr. Soetomo, 973 (53,5%) adalah perempuan dan 844 (46,5%) adalah laki-laki. Nampaknya prevalensi KD di Indonesia lebih banyak didapatkan pada perempuan dibanding dengan laki-laki.

Rentang umur penderita-serta dalam penelitian ini antara 40 – 65 tahun, dengan umur rerata 56,09 $\pm$ 6,53 tahun. Pada penelitian ini GPDP yang didapatkan pada usia 40 – 44 tahun sebanyak 2 penderita; 45 - 49 tahun 4 penderita; 50 - 54 tahun 7 penderita; 55 – 59 tahun 8 penderita; serta 60 –65 tahun 13 penderita. Jadi makin meningkat usia penderita makin besar kemungkinan terjadinya GPDP.

Kegemukan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya GPDP pada penderita DMTTI (**Mc Millan, 1993**). Adanya berat badan lebih (*overweight*) yang merupakan tambahan tekanan pada tungkai bawah, apalagi disertai dengan adanya GPDP dan neuropati perifer akan meningkatkan risiko amputasi (**Hurley, 1993**).

Dalam penelitian ini tidak didapatkan perbedaan IMT yang bermakna pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol. Tidak adanya perbedaan yang jelas tersebut mengisyaratkan bahwa IMT pada penelitian ini bukan merupakan faktor pembeda untuk terjadinya GPDP.

Risiko *sudden death* akibat penyakit jantung koroner (PJK) pada perokok yang berumur kurang dari 60 tahun adalah 2 kali lipat dari yang bukan perokok. Sebagian kematian tersebut disebabkan oleh aritmia ventrikel. Risiko terjadinya CI pada pria diatas 45 tahun yang merokok lebih dari 15 batang perharinya 9 kali lebih besar apabila dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok (**Tjokroprawiro, 1998**).

Pada penderita perokok yang telah mengalami CI dan kemudian menghentikan kebiasaannya merokok, melakukan olah raga, menurunkan berat badan serta menjalani pengobatan konservatif, setelah diikuti dalam kurun waktu lebih dari 5 tahun, ternyata tidak mengalami amputasi kaki. Sedangkan pada penderita yang tetap merokok, setelah kurun waktu 5 tahun 11,4% mengalami amputasi. Pada penelitian yang lain, merokok merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya aterotrombosis pada otak, jantung serta pembuluh darah perifer (**Sutjahjo,1996**).

Jumlah perokok pada awal penelitian ini ada seorang, dan terdapat pada kelompok Perlakuan, yang kemudian menghentikan kebiasaan merokoknya. Karena penderita yang merokok hanya seorang dibanding dengan jumlah peserta penelitian, maka faktor merokok ini dapat disingkirkan sebagai variabel pengganggu.

Hipertensi merupakan salah satu faktor utama risiko aterotrombosis disamping faktor umur, genetik, merokok, DM, dan hiperlipidemia. Matsuo (1997), mendapatkan bahwa faktor risiko terjadinya aterosklerosis adalah DM (44%), hipertensi (60%), hiperlipidemia (66%) dan merokok (99%). Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hipertensi pada semua penderita-serta karena memang dipilih penderita serta yang tidak mengalami hipertensi.

6.2 Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskuler aterosklerosis (PKVAS). Menurut Tjokroprawiro(1998), ada 32 faktor risiko yang disebut dengan "Sindroma –32" yang terdiri dari Genetic, Insulin resistance, Glucose Intolerance, Uric Acid, Lipids, Obesity, Cigarette, Hypertension, Inactivity, Platelet Aggregation, Stress, Sex, Age, Fibrinogen, Factor VII & VIIIc, Free Radicals, Alcohol abuse, Race, Growth Inhibitors & Promoters, Left Ventricle Hypertrophy, PAF, Androgen, Cytokines, Cortisol, Catecholamine, Growth Hormon, Estrogen, Leptin, TNF-α, Homocysteine, Cuprum, Ferritin.

Frekuensi dislipidemia pada tahap awal peneltian ialah 100% pada kelompok Perlakuan dan 100 % pada kontrol. Angka ini lebih tinggi daripada laporan penelitian sebelumnya mengingat kriteria dislipidemia pada penelitian kami berbeda dengan penelitian yang terdahulu. Misalnya kriteria dislipidemia pada penelitian ini ialah kadar abnormal salah satu atau lebih kolesterol total, LDL, HDL, serta trigliserida. Laporan-laporan terdahulu antara lain 20,9% di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 25,7 % di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (**Sarodja, 1987**), di RSJ Harapan Kita - Jakarta 40% pada umur < 45 tahun dan 25 % pada umur > 45 tahun (**Hanafiah, 1990**); di RS Saiful Anwar 33% (**Sargowo, 1991**).

Tjokroprawiro (1993), pada penelitian mendapatkan 67% penderita DMTTI yang juga menderita dislipidemia.

Semua penderita-serta dalam penelitian ini saat uji tahap awal penelitian mempunyai faktor risiko dislipidemia yang sama antara kedua kelompok penelitian, sehingga dapatlah dikatakan bahwa dislipidemia pada penelitian ini bukan merupakan faktor pembeda untuk terjadinya GPDP pada kedua kelompok penelitian.

6.3 Hemoreologi

Status reologi dan dislipidemia pada DM merupakan penyebab utama terjadinya angiopati diabetik.

GPDP disamping disebabkan oleh makroangiopati juga disebabkan oleh mikroangiopati (**Tjokroprawiro, 1995**). Mikroangiopati diabetik terutama disebabkan oleh adanya gangguan hemoreologik. Kelainan hemoreologi pada penderita DM berkaitan dengan aliran darah serta interaksi antara beberapa faktor yang berperan, seperti trombosit (agregasi trombosit), eritrosit (agregasi eritrosit), monosit, viskositas darah, viskositas plasma dan fibrinogen. Sedangkan aliran darah sangat bergantung pada viskositas darah (**Hendromartono, 1997**).

Dari berbagai tinjauan pustaka menunjukkan bahwa faktor reologi memberikan kontribusi pada patogenesis penyakit pembuluh darah, termasuk gangguan pembuluh darah perifer (GPDP) tungkai bawah. Viskositas darah berkorelasi erat dengan adanya GPDP dan viskositas darah menyebabkan pula meningkatnya risiko timbulnya *claudicatio intermittens* pada kaki.

Pada penelitian ini nampak bahwa kelainan hemoreologi pada saat uji tahap awal penelitian terutama disebabkan oleh viskositas darah, viskositas plasma, serta agregasi eritrosit. Kelainan tersebut adalah sama pada kedua kelompok penelitian dan uji homogenitas tidak menunjukkan adanya perbedaaan yang bermakna.

6.4 Angiopati Diabetik

GPDP ekstremitas bawah merupakan salah satu komplikasi kronis dari DMTTI. Manifestasinya mulai dari *claudicatio intermitten*, nyeri saat istirahat (*rest pain*) sampai terjadinya ulkus, gangren maupun nekrosis jaringan kaki yang biasa dikenal dengan kaki diabetik (KD) (**Hurley,1993**).

Claudicatio Intermitten (CI) adalah suatu kondisi *distress* dari otot akibat aktifitas fisik dan akan berkurang dengan istirahat, kondisi tersebut dapat berupa nyeri, kram, rasa berat pada kaki, lemah, cepat lelah . Kemampuan jalan (jarak jalan) pada penderita dengan CI sangat bervariasi dan gejala ini akan lebih jelas terlihat pada jalan tanjakan, saat penderita berjalan dengan cepat dan pada jalan yang kasar (**Hurley, 1993**).

Penelitian dari berbagai hasil pengobatan GPDP menunjukkan bahwa penurunan viskositas darah atau plasma dengan cara latih gerak (*training exercise*), mengurangi konsumsi rokok, atau pemberian obat-obatan yang dapat memperbaiki hemoreologik akan dapat memperpanjang jarak jalan pada penderita CI. Schwartz (1989), dalam penelitiannya pada 10 penderita DMTTI yang mengalami CI dan mendapat pentoksifilin 3 x 400 mg sehari selama 12 minggu menunjukkan kenaikan jarak jalan bebas nyeri sekitar 83%. Sedangkan Wilcox (1990), meneliti 30 penderita DMTTI dengan CI yang stabil mendapatkan kenaikan jarak jalan tanpa nyeri sekitar 121 %, setelah mendapat pentoksifili 3 x 400 mg peroral selama 12 minggu.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Faktor utama keberhasilan pengobatan adalah menurunkan viskositas darah. Pola pengobatan ini berlaku bagi semua GPDP, juga yang mempunyai penyakit dasar angiopati diabetik. Pemberian obat-obatan yang memperbaiki reologi darah dan obat-obatan lain untuk mengobati diabetes mellitus, akan bekerja pada dinding pembuluh darah baik arteri maupun vena, dengan hasil memotong sebagian atau semua lingkaran setan (**Puruhito, 1996**).

Penatalaksanan penderita dengan CI yang utama adalah berhenti merokok, serta melakukan latihan fisik (jalan kaki, yang dilakukan secara teratur selama 3 bulan) (**Hurley, 1993**). Sedangkan pengobatan secara farmakologis dipakai obat hemoreologi seperti pentoksifilin, vasodilator dan atau dapat dilakukan tindakan transkutaneus angioplasti (**Hurley, 1993**).

Untuk menegakkan diagnosis GPDP perlu dilakukan pemeriksaan tekanan darah sistolik pergelangan kaki dan tekanan darah sistolik brakhial untuk mendapatkan *Ankle-Brachial Index* (ABI) . Pada orang normal ABI $\geq$ 1, dan apabila ABI <1 maka diagnosis GPDP dapat ditegakkan (**Hurley, 1993**). Pada penelitian ini salah satu kriteria inklusi adalah harga ABI < 1.

Untuk menggambarkan evolusi aterosklerosis arteri pada tungkai bawah dipakai klasifikasi dari Fontaine (tahapan dari Fontaine). Tahapan ini terdiri atas empat stadium ialah : Stadium I, IIa, IIb, III, IVa dan IVb. Pada penelitian ini pada saat Uji Tahap Awal penelitian didapatkan 1 penderita dengan Fontaine I, 9 penderita dengan Fontaine IIa, 9 penderita dengan Fontaine IIb, 12 penderita dengan Fontaine III, 2 penderita dengan Fontanie IV a dan 1 penderita dengan Fontaine IV b yang uji homogenitasnya pada tahap awal penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakan antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($p>0.05$). Parameter lain untuk melihat adanya angiopati diabetik, seperti ABI

dan diameter pembuluh darah pada penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p>0.05$).

Pada tahap awal penelitian kami tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna parameter angiopati diabetik antara kelompok Perlakuan dan Kontrol, begitu pula pada uji tahap tengahnya (TABEL 5.10). Namun pada akhir penelitian hanya tahapan Fontaine saja yang menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol, sedangkan 2 parameter angiopati diabetik yang lain tidak berbeda bermakna. Sternitzky (1985) dalam penelitiannya pada 70 penderita dengan GPDP tungkai bawah, dimana 23 penderita diantaranya menderita DM yang menderita Fontaine tahap III atau IV, serta mendapat Pentoksifilin 3 x 400 mg sehari selama 12 – 14 minggu, menunjukkan kenaikan kemampuan berjalan sekitar 515%. Angelkort (1985), dalam penelitiannya pada 30 penderita GPDP tungkai bawah yang 15 diantaranya menderita DM, mendapatkan kenaikan kemampuan berjalan tanpa merasa sakit sekitar 120 %, setelah penderita tersebut mendapat Pentoksifilin 2 x 400 mg intravena selama 3 minggu. Penderita tersebut diatas menderita GPDP dengan tahap Fontaine II B atau III.

6.5 Parameter Kualitas Hidup

6.5.1 Parameter obyektif kualitas hidup

Untuk mengklasifikasikan penderita dalam tahapan Fontaine dilakukan tes *treadmill* dengan metode *New York Heart Assosiation* yang telah dimodifikasi. Dari tes treadmill ini jarak jalan penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah dibagi atas 3 macam (**Matsuo , 1996**), yaitu : *Painless Walking Distance* (PWD), *Continous Walking Distance* (CWD) dan *Maximum Walking Distance* (MWD).

Uji homogenitas pada tahap awal penelitian, parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*), tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok

Perlakuan dan Kontrol (p>0.05). Namun demikian pada uji tahap tengah penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna pada MWD (p = 0.009) antara kedua kelompok penelitian, sedangkan pada uji tahap akhir penelitian semua parameter obyektif kualitas hidup, yakni PWD (p=0.008), CWD (p=0.005) dan MWD (p= 0.001) menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pada uji tahap tengah penelitian hanya MWD saja yang berbeda secara bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol, hal itu disebabkan oleh karena pengukuran PWD dan CWD lebih bernilai subyektif daripadi obyektif, sedang MWD sifat obyektivitasnya lebih tinggi.

Menurut beberapa penelitian perbaikan jarak jalan penderita GPDP dengan CI disebabkan oleh terbentuknya kolateral pada pembuluh darah arteri perifer. Pembentukan kolateral tersebut membutuhkan waktu sehingga pada tahap akhir penelitian semua parameter obyektif KH menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Rudofsky (1989), menyelidiki 88 penderita GPDP tungkai bawah, yang 14 penderita diantaranya menderita DM, yang semuanya menderita Fontaine tahap II. Semua penderita mendapat pentoksifilin 2 x 400 mg sehari secara intravena selama 2 minggu, ternyata kemampuan berjalan penderita meningkat sekitar 83%.

6.5.2 Parameter subyektif kualitas hidup

Secara garis besar parameter subyektif kualitas hidup dapat dibagi dalam tiga dimensi, yakni (1) dimensi fisik yang terdiri dari *ambulation* (A), *mobility* (M), dan *body care mevement* (BCM); (2) dimensi psikososial yang terdiri dari *alertness behavior* (AB), *communication* (C), *emotional behavior* (EB) dan *social interaction* (SI); dan (3) dimensi umum yang terdiri dari *eating* (E), *home management* (HM), *recreation and pastimes* (RP), *sleep and rest* (SR) dan *work* (W).

Pada tahap awal penelitian semua penderita serta melaporkan gangguan salah satu atau lebih kategori KH. Uji homogenitas pada tahap awal penelitian tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol ($p>0.05$) (lihat Tabel 5.16).

Pada uji tahap tengah penelitian (tiga bulan setelah perlakuan), semua dimensi fisik (A, BCM, M) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian, sedangkan untuk dimensi psikososial hanya SI dan C yang mempunyai perbedaan yang bermakna dan untuk dimensi umum E, HM dan RP yang mempunyai perbedaan yang bermakna.

Hasil uji tahap tengah penelitian menunjukkan bahwa semua dimensi fisik berbeda bermakna antara kedua kelompok penelitian, karena setelah 3 bulan jarak yang ditempuh oleh penderita menjadi lebih panjang dibanding pada awal penelitian, dan hal tersebut akan mempengaruhi KH dimensi fisik, sedangkan perbaikan KH dimensi fisik akan meningkatkan interaksi sosial penderita tersebut serta hubungan antara penderita dengan individu lain sehingga memperbaiki komunikasi penderita. Terbebasnya penderita dari rasa nyeri serta meningkatnya jarak tempuh penderita akan meningkatkan nafsu makan penderita, serta meningkatkan gairah penderita untuk melakukan kerja sehari-hari, bahkan mendorong penderita untuk melakukan rekreasi.

Uji tahap akhir penelitian (enam bulan setelah perlakuan) semua dimensi fisik tetap menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok ($p = 0.001$), sedangkan dimensi psikososial hanya SI yang berbeda secara bermakna dan untuk dimensi umum semua parameter menunjukkan perbedaan yang bermakna, kecuali *work* (W) ($p = 0.409$).

Pada uji tahap akhir penelitian semua dimensi fisik menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok oleh karena alasan diatas, sedangkan dimensi psikososial

dan dimensi umum yang menunjukkan perbedaan yang bermakna karena alasan tersebut diatas namun penderita tak dapat bekerja dengan penuh karena perbaikan jarak tempuh tersebut masih tetap terbatas sehingga penderita tidak dapat melakukan pekerjaan seperti orang lain yang normal.

6.6 Pengaruh Perlakuan Terhadap Profil Lipid dan Status Hemoreologi

Pada penelitian ini perlakuan yang diberikan pada penderita serta dibagi menjadi dua, yakni :

1. Kelompok Perlakuan diberikan perlakuan berupa diet B, latihan fisik secara teratur, penyuluhan, obat hipoglikemik oral (OHO) berupa gliclazide dengan dosis yang disesuaikan dengan regulasi gula darah dan pentoksifilin dengan dosis 3 x 400 mg perhari.
2. Kelompok Kontrol diberikan perlakuan berupa diet B, latihan fisik secara teratur, penyuluhan, obat hipoglikemik oral (OHO) berupa gliclazide dengan dosis yang disesuaikan dengan regulasi gula darah dan plasebo.

6.6.1 Profil lipid

Tiga bulan setelah perlakuan (pada uji tahap tengah penelitian) nampak bahwa frekuensi dislipidemia pada kedua kelompok penelitian masih tinggi, yakni 80% pada kelompok Penelitian dan 89,5% pada kelompok Kontrol.

Pada penelitian ini upaya untuk mengatasi dislipidemia hanya diberikan dengan diet B saja. Seperti kita ketahui diet B dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida sesudah 2 minggu pemberian, dan penurunan baik kolesterol maupun trigliserida sekitar 15%. Oleh karena itu dalam waktu 3 bulan belum dapat diharapkan penurunan secara drastis terhadap dislipidemia tersebut.

Dengan uji stastistik MANOVA pada tahap tengah penelitian, maka seluruh variabel dependen (kolesterol total, kolesterol HDL, Kolesterol LDL dan trigliserida) secara bersama-sama tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol, demikian juga dengan uji statistik ANOVA yang menghitung masing-masing variabel secara sendiri-sendiri.

Enam bulan setelah pemberian perlakuan (pada uji tahap akhir penelitian) baik dengan uji MANOVA maupun ANOVA terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.001$) pada semua profil lipid (kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida) antara kelompok Perlakuan dan Kontrol.

6.6.2 Status hemoreologi

Dengan uji statistik MANOVA, pada uji tahap tengah penelitian, seluruh variabel dependen status hemoreologi (tes agregasi trombosit, tes agregasi eritrosit, fibrinogen, VD, VP) secara bersama sama tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol, sedangkan dengan uji statistik ANOVA hanya fibrinogen saja yang menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol. Pada uji tahap akhir penelitian uji statistik MANOVA menunjukkan bahwa seluruh variabel dependen status hemoreologi tersebut secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna, demikian juga dengan uji ANOVA yang menghitung variabel-variabel tersebut secara terpisah, kecuali viskositas plasma yang tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol.

Pada uji tahap tengah (sesudah 3 bulan) variabel hemoreologi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, hal tersebut karena pentoksifilin seperti obat-obat antiagregasi yang lain baru menunjukkan efektivitasnya sesudah 3 sampai 4 bulan. Sedang fibrinogen menunjukkan perbeadaan yang bermakna antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol karena memang pentoksifilin mempunyai efek menurunkan kadar fibrinogen.

Sedang 6 bulan sesudah penelitian, semua gambaran status hemoreologi menunjukkan perbaikan karena alasan yang sama dengan tersebut diatas dan hanya viskositas plasma yang tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna karena viskositas plasma karena dipengaruhi oleh banyak faktor.

6.7. Pengaruh Profil Lipid dan Status Hemoreologi Terhadap Angiopati Diabetik

Pada tahap tengah penelitian, tidak ada perbaikan Ankle Brachial Index (ABI), Diameter Arteri Poplitea Kanan dan Kiri maupun tahapan-tahapan Fontaine. Baru pada akhir penelitian terjadi perbaikan tahapan Fonataine yang bermakna (p=0,001) , sementara ABI serta diameter arteri poplitea kanan dan kiri tidak menunjukkan perbaikan yang bermakna.

Hal ini menunjukan bahwa perubahan profil lipid dan status hemoreologi selama penelitian ini hanya berpengaruh pada aliran darah dan bukan pada dinding pembuluh darah.

6.8 Pengaruh Profil Lipid dan Status Hemoreologi Terhadap Angiopati Diabetik dan Kualitas Hidup

Walaupun seluruh variabel dependen (angiopati diabetik, *treadmill*, kualitas hidup subyektif dimensi fisik, psikososial dan umum), pada uji MANOVA, secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian, dan pada uji ANOVA masing-masing variabel kualitas hidup obyektif (*treadmill*) serta semua variabel kualitas hidup subyektif (dimensi fisik, psikososial dan umum) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian, namun variabel angiopati diabetik pada uji ANOVA tahap tengah penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pada uji tahap akhir penelitian, dengan uji statistik MANOVA, seluruh variabel dependen baik angiopati diabetik, parameter obyektif kualitas hidup serta parameter subyektif kualitas hidup secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Perlakuan dan Kontrol; pada uji statistik ANOVA, masing-masing variabel, yakni angiopati diabetik dan parameter subyektif kualitas hidup menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian, sedangkan parameter obyektif kualitas hidup (yang diukur dengan *treadmill*) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pada analisis regresi uji tahap tengah penelitian, tampak bahwa profil lipid secara bermakna mempengaruhi angiopati diabetik, walaupun secara bermakna tidak mempengaruhi parameter kualitas hidup baik yang obyektif maupun subyektif; sedangkan status hemoreologi pada uji tahap tengah ini tidak berpengaruh secara bermakna baik terhadap angiopati diabetik maupun kualitas hidup.

Pada uji tahap akhir penelitian, secara konsisten profil lipid tetap berpengaruh secara bermakna terhadap angiopati diabetik disamping juga secara bermakna mempengaruhi parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum pada analisis regresi. Hal ini adalah sesuai dengan *lipid hypothesis* yang menyatakan makroangiopati sangat dipengaruhi oleh profil lipid dan perbaikan profil lipid pada jangka panjang akan berpengaruh pada kualitas hidup penderita.

Kelainan hemoreologik pada penderita DM berkaitan dengan aliran darah serta interaksi antara beberapa faktor yang berperan, seperti trombosit (agregasi trombosit), eritrosit (agregasi eritrosit), monosit, viskositas darah, viskositas plasma dan fibrinogen. Sedangkan aliran darah sangat bergantung pada viskositas darah (**Hendromartono, 1997**). Seperti telah diketahui bahwa faktor hemoreologi memberikan kontribusi pada patogenesis penyakit pembuluh darah, termasuk gangguan pembuluh darah perifer

(GPDP) tungkai bawah. Viskositas darah berkorelasi erat dengan adanya GPDP dan viskositas darah menyebabkan pula meningkatnya resiko timbulnya *claudicatio intermittens* (CI) pada kaki. Jadi perbaikan status hemoreologi pada penderita GPDP dapat meningkatkan kemampuan jarak jalan (yang dapat diukur dengan *treadmill*) dan berkurangnya keluhan CI. Hal ini adalah sesuai dengan apa yang didapatkan pada penelitian ini, dimana pada analisis regresi tahap akhir penelitian tampak bahwa status hemoreologi secara bermakna mempengaruhi parameter obyektif kualitas hidup (*treadmill*). Sedangkan perubahan status hemoreologi tersebut tidak berpengaruh terhadap angiopati diabetik maupun terhadap kualitas hidup subyektif.

Jadi pemberian perlakuan berupa diet B, latihan fisik, penyuluhan, regulasi gula darah dengan gliclazide dan pemberian obat pembantu hemoreologi berupa pentoksifilin secara bermakna akan mempengaruhi angiopati diabetik (tahapan Fontaine) melalui perbaikan profil lipid dan kemampuan jarak jalan melalui perbaikan aliran darah (perbaikan status hemoreologi) yang pada akhirnya akan dapat memperbaiki kualitas hidup penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah.

6.9 Pengujuan Hipotesis

a. Pada uji tahap akhir penelitian profil lipid baik secara tunggal maupun bersamaan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna
b. Pada tahap akhir penelitian, status hemoreologik baik secara tunggal maupun bersamaan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, kecuali viskositas plasma pada pengujian secara tunggal (ANOVA).
c. Pada pengujian tahap akhir penelitian nampak bahwa perlakuan secara bermakna menunjukkan adanya pengaruh terhadap tahapan Fontaine.

d. Pada pengujian tahap akhir penelitian juga nampak bahwa parameter angiopati diabetik baik secara tunggal maupun bersamaan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna

e. Pada uji analisis regresi profil lipid secara bermakna mempengaruhi angiopati diabetik

Berdasarkan bukti-bukti pada ad a, b, c, d, dan e, maka **hipotesis 1 diterima**.

Berarti bahwa perbaikan profil lipid dan status aterohemoreologik baik secara tunggal maupun bersamaan mempengaruhi angiopati diabetik.

f. Pada pengujian tahap akhir penelitian nampak bahwa parameter obyektif kualitas hidup yang diukur sebagai kemampuan jarak jalan dengan menggunakan alat *treadmill* maupun parameter subyektif kualitas hidup yang diukur dengan kuesioner *sickness impact profile* (SIP) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Berdasarkan butir pada ad d, e, dan f, maka **hipotesis 2 diterima**.

Berarti bahwa perbaikan angiopati diabetik secara bersamaan mempengaruhi baik parameter kualitas hidup obyektif maupun subyektif .

g. Pada uji analisis regresi nampak bahwa perbaikan profil lipid mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap parameter kualitas hidup subyektif

h. Pada uji analisis regresi nampak bahwa perbaikan status hemoreologik mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap parameter kualitas hidup obyektif

Berdasarkan butir g dan h, maka **hipotesis 3 diterima**.

Berarti bahwa perbaikan profil lipid dan status hemoreologik secara bersamaan mempengaruhi kualitas hidup penderita.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) tungkai bawah banyak terjadi pada penderita DMTTI. Kelainan tersebut mempunyai hubungan yang erat dengan kelainan vaskuler di tempat yang lain ialah Gangguan Pembuluh Darah Otak (GPDO) serta Penyakit Jantung Koroner (PJK). Bahkan dikatakan GPDP merupakan prediktor terjadinya GPDO dan PJK. GPDP tungkai bawah pada penderita DMTTI disebabkan oleh makro dan atau mikroangopati. Makroangiopati ada kaitannya dengan dislipidemia (*lipid hypothesis*) sedangkan mikroangiopati diakibatkan oleh gangguan hemoreologi (*thrombotic hypothesis*). GPDP terutama ditandai oleh adanya *claudication intermitten* dan dikatakan bahwa keluhan inilah yang sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita.

Berdasarkan hasil-hasil penelitian ini, maka diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Perbaikan profil lipid mempengaruhi angiopati diabetik setelah 3 bulan perlakuan.
2. Perbaikan status hemoreologi mempengaruhi kemampuan jarak jalan penderita setelah bulan ke enam penelitian.
3. Perbaikan profil lipid dan status hemoreologi tidak berpengaruh terhadap ABI dan diameter pembuluh darah.
4. Perbaikan profil lipid dan status hemoreologi memperbaiki tahapan Fontaine.
5. Perbaikan profil lipid berpengaruh pada parameter subyektif kualitas hidup dimensi umum pada pengukuran akhir penelitian.
6. Perbaikan profil lipid tidak mempengaruhi parameter subyektif kualitas hidup dimensi fisik dan psikososial.

7. Perbaikan status hemoreologi berpengaruh pada parameter obyektif kualitas hidup yang tampak pada akhir penelitian.

Berdasarkan pada pengujian data diatas, maka **hipotesis 1, hipotesis 2, dan hipotesis 3 diterima**.

Hal ini berarti bahwa perbaikan status aterohemoreologik memperbaiki angiopati diabetika, perbaikan angiopati diabetika memperbaiki kualitas hidup, dan perbaikan status aterohemoreologik secara keseluruhan berpengaruh terhadap perbaikan kualitas hidup.

7.2 Saran

Atas dasar pengalaman penelitian tersebut di atas ada beberapa saran yang perlu diperhatikan :

1. Penderita DM dengan GPDP tungkai bawah sebaiknya dievaluasi status aterohemoreologi secara berkala.
2. Pemeriksaan ABI hendaknya dilakukan secara rutin pada penderita DM terutama pada mereka yang berusia di atas 40 tahun ke atas khususnya pada penderita dengan keluhan gangguan tungkai bawah.
3. Setiap perlakuan atau pengobatan, selain dilihat perbaikan klinisnya , perlu dinilai pengaruhnya terhadap kualitas hidup penderita tersebut.
4. Pada penderita DMTTI dengan GPDP tungkai bawah, selain regulasi gula darahnya, perlu juga diperbaiki status hemoreologinya untuk meningkatkan kualitas hidup penderita tersebut.Perbaikan angiopati diabetik akan memperbaiki kualitas hidup penderita

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DAFTAR PUSTAKA

Aviado DM, Porter JM (1984). Pentoxifylline. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Its Therapeutic Efficacy. Drugs 34, 297.

Angelkort B (1985). Blood Flow Poperties and Walking Performance in Chronic Arterial Occlusive Disease. Angiology 36, 285

Baired RN (1984). Arterial Investigation. In : Surgery, Medical Education Ltd,pp.91.

Barnes AJ (1977). Is Hyperviscosity a Treatable Confirment of Diabetic Microcirculatory Disease? Lancet 2, 789.

Barnes RW (1979). Non Invasive Diagnostic Techniques in Peripheral Vascular Disease. Am Heart J 241, 58.

Barnes RW (1991). Non Invasive Diagnostic Assessment of Peripheral Vascular Disease. Circulation 83, 20.

Bell DSH (1991). Lower Limb Problems in Diabetic Patients. Postgrad Med 89, 237.

Bergner M, and Bobbin RA (1979). The Sickness Impact Profile : Conceptual Formulation and Methodology for the Development of a Health Status Measure. In : Sociomedical Health Indicators. Ellison J, Siegman AE (Eds). Farmingdale, NY, Baywood Publishing Co, pp.9.

Bergner M (1984). The Sickness Impact Profile (SIP). In : Wegner NK, Mattson ME, Furgberg CD, and Elison J. (Eds) Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapy. Le Jack, New York, pp.152.

Bergner M, Bobbit R, Carter WB, and Gilson BS (1981). Sickness Impact Profile ; development and final revision of a health status measure. Med. Care XIX, 787.

Berliner JA, Territo MC, Servanian A (1990). Minimally Modified Low Density Lipoprotein Stimulates Monocyte Endothelial Interactions. J Clin Invest 85, 1260.

Blum CB, Levy RI (1989). Current Therapy for Hypercholesterolemia. JAMA 261,3582.

Brook RH, Ware JE Jr, Rogers Wh (1983). Does Fice Care Improve Adults Health. Results from Randomized Controled Trial. N Engl. J. Med. 309, 1426.

Brown MS, Goldstein JL (1983). Lipoprotein Metabolism in the Macrophage ; Implications for Cholesterol Deposition in Atherosclerosis, Rev Bopcje 52, 223.

Caputo GM, Cavanaugh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GGW, Karchmer AW (1994). Assessment and Management of Foot Disease in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 33, 854.

Choon AT (1995). Personal Communication. Kongres Himpunan Patologi Klinik. Surabaya, 11-14 September.

Clement DL and Verhaeghe (1993). Atherosclerosis and Other Occlusive Arterial Diseases. In : Vascular Diseases in the Limbs. Mechanism and Principles of Treatment. Ed. Clement DL and Shepherd JT. Mosby Year Book. St. Louis Baltimore, Bostob, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, p. 71-89.

Clissold SP, Lynch S, and Sorkin EM (1987). Briflomedil : a Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutics Efficacy in Peripheral and Cerebral Vascular Diseases. Drugs 33, 430.

Crewe NM (1980). Quality of life. The Ultimate Goal in Rehabilitation. Minnesota Med 587.

Croog SH, Levine S, Testa MA, Bulpitt CJ, Jenkins D, Klerman GL and Williams GH (1986). The Effects of Anti-Hypertensive Therapy on the Quality of Life. N Engl. J Med 314(26), 1657.

Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ (1990). Minimally Modified Low Density Lipoprotein Induces Monocyte Chemotactic Protein 1 in Human Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells. Proc Nat.Acad Sci USA 87:5134.

Djoko Soemantri (1992). Peran Regulasi Diabetes pada Kesegaran Paru dan Jantung . Disertasi, Universitas Airlangga, Surabaya 1992.

Djokomoeljanto (1993). Patofisiologi Aterosklerosis. Dalam ; Naskah Lengkap Kongres Nasional III PERKENI. Editor : Djokomoeljanto, Darmono, Rudy Susanto, Budy Ryanto. Badan penerbit Universitas Diponegoro. Semarang, 21 Nopember, hlm. 281.

DjokoWahono, A. Rudyanto (1994). Pengobatan Diabetes dengan Obat Hipoglikemi Oral dan Insulin. Simposium Consensus View dan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus. Malang, 23 April, hlm.31.

Donosepoetro M (1999). Lipid, Endothelial Injuri and Átheroshlerosis.

Dunn FL (1988). Treatment of Lipid Disorders in Diabetes Mellitus. Med. Clin North Am. 72, 1379.

Dunn Fl (1992). Management of Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus. Med Clin North Am. 21:395.

Ernst E, Matrai A (1986). Altered Red and White Blood Cell Rheology in Type II Diabetes. Diabetes 35,1412.

Faruqi RM, DiCorleto PE. (1993). Mechanisms of Monocyte Recruitment and Accumulation. Br. Heart J. 69, S19.

Feinstein AR (1987). Clinimetric Perspectives. J. Chron. Dis 40(6),635.

Feinstein AR (1987). Clinimetrics. New Heaven Conn. Yole University Press.

Flectcher AE, Hunt AM, and Bulpitt CJ (1987). Evaluation of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Disease. J. Chron. Dis. 40,117S.

Fuster V (1992). The pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary syndrome. N Engl J Med 326, 242.

Fuzz, Yan T, Chen YJ, Sang JG (1992). Thromboxane/Prostacyclin Ballance in Type II Diabetes. Diabetes 41(5). Suppl 1, 33.

Gibbons GW, Marcacio E Jr, Freeman DV, Campbell DR, Miller A, LoGerfo FW (1993). Improved Quality of Diabetic Foot Care 1984 to 1990 : Reduced Length of Stay and Costs, Insufficient Reimbursement. Arch Surg 126, 724.

Gibbons GW (1995). Vascular Evaluation and Long-term Results of Distal Bypass Surgery in Patients with Diabetes. Clin Pod Med Surg 12, 129.

Gibbons GW (1998). Peripheral Vascular Disease. In : Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Lebivitz HE (Ed). 3rd edition. American Diabetes Association,Inc., Canada, pp.459.

Goldman L, Hashimoto B, Cook EFL, Loscalzo A (1981). Comparative Reproducibility and Validity of Systems for Assessing Cardiovascular Functional Class : Advantages of a New Specificativity Scale. Circulation 64,1227.

Gram J, Jespersen J (1991). Increased Fibrinolytic Potential Induced by Gliclazide in Types I and II Diabetic Patients. Am J med 90 (Suppl.6A), 625.

Gues D, Crocq L, Safavian A, Labardens P (1988). Effects of Indapamide on the Quality of Life in Hypertensive Patients. Am.J. Med. 84(IB), 53.

Hamel KC, Abbott WH, Reidy NC (1981). The Role of Two Non-invasive Test in Deep Venous Thrombosis. Am Surg. 194, 725-30.

Hammerscmidt DE, Kotasek D, McCarthy T (1988). Pentoxifylline Inhibits Granulocyte Priming by Thrombocyte Activating Factor. J Lab Clin Med 112, 254.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Harsono Notopuro (1995). Peran Eritrosit, Lekosit dan Limfosit di Klinik. Kongres Himpunan Patologi Klinik. Surabaya 11-14 September.

Hart LG, and Evans RW (1987). The Functional Status of ESRD Patients as Measured by the Sickness Impact Profile. J. Chron. Dis. 40 (suppl.1), 117S.

Hendromartono (1997). Status Hemoreologi pada Kualitas Hidup Penderita Diabetes Mellitus. Dalam : Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update III. Editor : Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo, Hans Tandra, Agung Pranoto, Sri Murtiwi dan Soebagijo Adi. Surabaya, 14-15 November 1997.

Hendromartono (1998). Gangguan Reologi pada Penderita Diabetes Mellitus. Dalam : Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update IV. Editor : Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo, Hans Tandra, Agung Pranoto, Sri Murtiwi dan Subagijo Adi. Surabaya, 14 November 1998.

Hurley JJ, Woods JJ, Hershey FB (1993). Noninvasif Testing : Practical Knowledge for Evaluating Diabetic Patients. In : The Diabetic Foot 5th edition. Editors : Levin ME, ONe'al LW, Bowker JH , Mosby Year Book, St Louis, Missouri, p 321 - 340

Jennings PE, Scoll NA, Samibadi AR, Beich JJF, Dundee (1992). Effect of Gliclazide on Platelet Reactivity and Free Radicals in Type II Diabetic Patients : Clinical Assessement. Metabolism 41(5) Suppl 1, 36.

Kabayashi J (1999). New Directions for Pharmacotherapy of Claudication. Nikkei Medical 17, 32.

Karmofsky DA, Burchenal JH (1949). The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In : Macleod, CM (Ed). Evaluations of Chemotherapeutic Agents. Columbia University, New York, 191.

Katz (1987). The Science of Quality of Life (Editorial). J.Chron. Dis 40 (6), 459.

Kuzuya T (1994). Prevalence of Diabetes Mellitus in Japan Compiled from Literature Diabetes Research and Clinical Practice 24 (Suppl),S15.

Lebovitz HE (1991). Alpha-Glucosidase Inhibitors in Treatment of Hyperglycemia. In : therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Editor : Harold E. Lebovitz. American Diabetes Association Virginia, p.124.

Lebovitz HE (1992). Oral Antidiabetic Agents. The Emergence of Alpha Glucosidase Inhibitors Drugs Supplement 44 (Suppl 3), 21.

Lebovitz HE (1994). Oral Antidiabetic Agents. In : Joslin's Diabetes mellitus 13th Edition. Editors : C Ronald Kahn and Gordon C, Wier. Lea & Febiger. Philadelphia, P. 508.

Levine S and Croog SH (1985). What Constitutes Quality of Life ? A Conceptualization of the Dimension of Life Quality in Healthy Populations and Patients with Cardiovascular Disease. In : Wenger NK, Mattson ME, Furgberg CD, and Elison J (Eds). Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapy. New York, Le Jacq, pp. 46.

LoGerfo FW, Coffman JD (1984). Vascular and Microvascular Disease of the Foot in Diabetes : Implication for Foot Care. N Engl J Med 311,1615

Lowe GDO, Barbenel JC, Forbes CD (1981). Clinical Aspect of Blood Viscosity and Cell Deformability. Springer Verlag , pp.133.

Marque G, Haldjiiski P, Arnorld O, Duhault J (1991). Development of Macroangiopathy in Sand Rats (Pasamano myo Obesus), an Annual Model of NIDDM : Effect of Gliclosite (1991). Am J Med 90 (Supple 6A), 55S.

Matsuo H (1997). The Management of Patients with Peripheral Vascular Occlusive Diseases. Dalam : Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update-III. Editors :

MILIK PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo, Hans Tandra, Agung Pranoto, Sri Murtiwi, Subagijo Adi. Surabaya, 14-15 November 1997, hal.83.

Mc Carty D and Zimmet P (1994). Diabetes 1994 to 2010 : Global Estimate Projection. International Diabetes Institute, Melbourne-Australia.

Mc Millan DE (1993). Hemorheology. In : Diabetic Foot. Eds. Levin, ME, O'Neal LW and Bowker, JH. Mosby Year Book, 5th Ed. St. Louis Baltimore Boston Chicago London Philadelphia Sydney Toronto, pp. 115.

Mc Millan DE, Brooks SM (1982). Erythrocyte Spectrum Glycosylation in Diabetes. Diabetes 31, 64.

Muggeo M, Calabro A, Busnaro V (1983). Blood Clotting, Fibrinolytic and Haemorheological Parameters in Ischaemic Vascular Disease : The Effects of Pentoxifylline in the Treatment of Acute Cerebral Vascular Disease. Pharmatherapeutica 3 (Suppl.1), 74.

Muller R, Lehrach F (1980). Haemorheological Role of Trombosit Aggregation and Hypercoagulability in Microcirculation : Therapeutical Approach with Pentoxifylline. Pharmaterapeutica 2, 372.

Muller R (1981). Hemorheology and Peripheral Vascular Disease ; A New Therapeutic Approach. J. Med 12, 209.

Nan Lie, Grimilehto J, Dowse G, Alberti KG, Zimmet P, Min Z, Chitson P, Gareeboo H, Chonghisa Y, Forced D (1992). Electrocardiographic Abnormalities and Associated Factors in Chinese Living in Beijing and in Mauritius. BMJ 304, 1596.

Nenci G (1999). Unifying Concept of Arterial Vascular Disease. European Heart Journal 1 (*Supplement A*), A27.

Newby A (1997). Atherosclerosis. Medicine International 11 (40), 31.

O'Brien KD, Deeb S, Ferguson M (1992). Apolipoprotein E is Expressed by Macrophages in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. Circulations 86, 1.

O'Brien KD, Chait A (1994). The Biology of the Artery Wall in Atherogenesis. Med. Clin. North Am. 1, 4147.

Olefsky JM (1991). Obesity. In : Harrison's Principles of Internal Medicine, Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Rool RK (Eds). 11th Ed. Singapore, Mc Graw Hill Book Co, p.411.

Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM (1990). Pathways to Diabetic Limbs Amputation : Basis for Prevention. Diabetes Care 13, 513

Perkeni (1998). Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia 1998.

Pollard WE, Bobbitt RA, Bergner M, Martin DP, and Gilson bS (1976). The Sickness Impact Profile : Reliability of a Health Status Measure. Medical Care XIV, 146.

Pomposelli FB Jr, Jepsen FJ, Gibbons GGW, Campbell DR, Freeman DV, Gaughan BM, Miller A, LoGerfo FW (1991). A Flexible Approache to Infrapopliteal Vein Grafts in Patients with Diabetes Mellitus.. Arch Surg 126, 729.

Ponari O, Civardi E, Megha S, Portioli O, Dellon AG (1979). Anti Platelet Effects of Long-term Treatment with Gliclazide in Diabetic Patients. Thromb. Res 16, 191.

Prabowo P (1995). Patogenesis & Regresi Aterosklerosis. Pendidikan kedokteran Berkelanjutan III/1995. Surabaya, 29 Juli.

Puruhito (1996). Konsep Dasar Pengobatan Gangguan Sirkulasi Darah Perifer. Dalam: Simposium Angiologi Surabaya-I . Gangguan Sirkulasi Darah Perifer. Surabaya, 20 April 1996, hal. 19.

Puruhito (1997). Kaki Diabetik : Gambaran Klinis dan Manajemen Bedah. Dalam : Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update-III. Editors : Askandar

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo, Hans Tandra, Agung Pranoto, Sri Murtiwi, Soebagijo Adi. Surabaya, 14-15 November 1997, hal. 43.

Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC (1990). Induction of Endothelial Cell Expression of Granulocyte and Macrophage Colony-stimulating Factors by Modified Low Density Lipoproteins. Nature 344, 254.

Ross RN, Glomset JA (1976) : The Pathogenesis of Atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 295, 369.

Rudofsky G (1989). Intravenous Treatment of Chronic Peripheral Occlusive Arterial Disease : A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial of Pentoxifylline. Angiology 40, 639

Rusdi, Sarwono Waspadji, radana Soewondo, Sidartawan Soegondo, A Budisantoso R, Slamet Soejono dan Soepartondo (1989). Faktor-Faktor Risiko yang Mempengaruhi Keberhasilan Dalam Penatalaksanaan Ulkus Gangren Diabetik. Buku Naskah Lengkap Konas II Perkeni. Surabaya, 14-18 Oktober 1989, hal.72.

Schmalzer EA, Chien S (1984). Filterability of Subpopulations of Leukocytes : Effect of Pentoxifylline. Blood 64, 542.

Schmitt EW (1987). Alpha-Glucosidase Inhibition by Acarbose. A New Principle in the Treatment of Diabetes Mellitus. Editor : Bayer SG, Mennen, The Netherlands, p.1.

Schoenberger JA (1983). The physician and public education for prevention. In : Kaplan, NM. Stamler J. (Eds). Prevention of coronary heart disease. Practical Management of the Risk Factors. WB Saunders Co. Philadelphia, pp.182.

Schwartz R (1989). Pentoxifylline Increase Extremity Blood Flow in Diabetic Atherosclerosis Patients. Arch Surg 124, 434

Shu Chien (1983). Hemorheology : Its Clinical Implication. Vascular Medicine 1, 123.

Slotte JP, Chait A, Bierman EL (1988). Cholesterol Accumulation in Aortic Smooth Muscle Cells Exposed to Low Density Lipoproteins : Contributions of Free Cholesterol Transfer. Arteriosclerosis 8, 750.

Spitzer WO (1987). Keynote address : State of Science 1986 : Quality of Life and Functional Status as Target Variables for Research. J. Chron.Dis. 40, 465.

Springer TA (1990). Adhesion Reseptors of the Immune System. Nature 346;425.

Steinberg D, Partsatharathy S, Carew TE (1989). Beyond Cholesterol : Modifications of Low Dennsity Lipoprotein that Increased Its Atherogenicity. N Engl J Med 320, 915.

Steinberg D, Witztum JL (1990). Lipoproteins and Atherogenesis. Currennt Concept. JAMA 264, 3047.

Sternitzky R (1985). Clinical Investigation of Effect Pentoxifylline in Patients with Severe Peripheral Occlusive Vascular Disease. Cur Med Res Opin 9, 602

Storstein LL (1987). How Should Changes in Life Style be Measured in Cardiovascular Disease ? Am Heart J 114 (1), 210

Sukaton, Waspadji, Soejono S (1994). Prevalensi dan Pengobatan Diabetes Mellitus di Indonesia. Simposium View dan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus. Malang, 23 April.

Sutjahjo A, Pranoto A, Tjokroprawiro A (1996). Diabetic Foot : Clinical Experience in Surabaya. Dutch Foundation for Post Graduate Medical Courses in Indonesia. Surabaya, November 11 – 13. p.51

Sutjahjo A (1998). Neuropati Otonomik Jantung Sebagai Prediktor Timbulnya Kaki Diabetik Neuropati Pada Penderita Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin. Disertasi. Universitas Airlangga, 1998.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Tambunan KL (1985). Hemoreologik pada Usia Lanjut. Simposium Kardiovaskuler IKKI, Nov 1985, Jakarta

Tambunan KL (1987). Haematological Aspect of Hemorheology. Procedings, 7th Asian Oceania Conggres of Neurology, Denpasar.

Tattersall (1996). Introduction. In : Sympsium on NIDDM Treatment in 1990S : Foundation for the Future. Vienna (Austria), 1st September 1996.

Tjokroprawiro A (1978). The Dietic Regimen for Indonesia Patients with Diabetes Mellitus (Thesis). Surabaya, January 4,1978. Airlangga University Press, Surabaya 1978.

Tjokroprawiro A (1986). Dasar-Dasar Patogenesis dan Terapi Makro-Mikro-angiopati Diabetik. Acta Medica Indonesia 18, 232.

Tjokroprawiro A (1989). Dislipidemia pada Diabetes Mellitus (Patogenesis dan Terapi). Dalam : Buku Simposium Nasional Penatalaksanaan Hiperlipidemia. Editor : Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo, Hans Tandra. Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo - FK Unair, Surabaya 29 Juli 1989, hlm. 39.

Tjokroprawiro A (1990a). Rheologi Factor - TAT Classification in the Aetiology of Diabetic Complication. 1st Asia Oceania of Endocrinology. Jakarta, Dec 9-14, 1990.

Tjokroprawiro A (1990b). Aspek Klinik Gangguan Faal Trombosis pada Diabetes Mellitus. Klasifikasi TAT dan Aplikasi Terapi. Pada : Simposium Era Baru Pemakaian Obat Anti-agregasi Trombosis. Surabaya 21 Juli 1990.

Tjokroprawiro A (1992). Resistensi Insulin - Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner. Pada : Temu Ilmiah PAPDI Cabang Surabaya, 23 April 1992.

Tjokroprawiro A (1992b). Resistensi Insulin Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner. Pada : Temu Ilmiah PAPDI Cabang Surabaya. Surabaya, 23 April 1992.

Tjokroprawiro A (1993a). GIGULOCHIPS (Sindrome-11) : Faktor-faktor Penentu Kualitas Pembuluh Darah (Aspek Klinik Resistensi Insulin). Pada : Simposium Cardiology Update III. Jakarta, 14-15 Mei 1993.

Tjokroprawiro A (1993b). Gangguan Rheologi pada Diabetes Mellitus (Aspek Klinik Faal Trombosit). Pada : Simposium Hemorheologi. Denpasar, 29 Juni 1993.

Tjokroprawiro A (1993c). Radikal Bebas : Aspek Klinik dan Kemungkinan Aplikasi Klinik. Pada Simposium Oksidan dan Anti-oksidan dan Peranannya dalam Mencegah Progresivitas Kelainan Pembuluh Darah. Editor : Askandar Tjokroprawiro, Pranawa, Soebagijo Adi. Surabaya, 28 Agustus 1993.

Tjokroprawiro A (1993d). Clinical Management of Dyslipidemia (Selecting Current Drugs Treatment). In : Current Guidelines for the Management of Dyslipidemia : Successes and Critiques. The 3rd National Congress of the Indonesian Society of Endocrinology. Semarang, Nopember 22, 1993,1.

Tjokroprawiro A (1993e). Dislipidemia-Lipid Triad (Pengelolaan Masa Kini). Pada : Simposium Dislipidemia. Surabaya, 4 Desember 1993.

Tjokroprawiro A (1994a). GIGULOCHIPS : Surabaya Criteria for the Quality of Blood Vessel. Presented at the Symposium : The Clinical Management of Hyperlipidemia in Asia. Satelite Symposium to the Asian-Pasific Conggres on Lipid Risk Factor Control . Hongkong, 26 januari 1994.

Tjokroprawiro A (1994b). Aspek Klinik Angiopati (Pengetahuan Dasar dan SINDROMA-20 : GIGULOCHIPS-SAF3ARIL : Suatu Pengalaman Klinik dengan Pravastin di Surabaya. Simposium Pendekatan Terpadu pada Kardiologi Pencegahan. Jakarta, 3 Juli 1994.

Tjokroprawiro A (1994c). Lipid Triad : GIGULOCHIPS-SAF3ARIL. Dislipidemia Diabetes Mellitus Aterosklerosis. Naskah Lengkap Simposium Nasional Diabetes dan Lipid. Surabaya 27-28 Agustus 1994.

Tjokroprawiro A (1995). Obat Hipoglikemik Oral (Pandangan Baru), Simposium Diabetes : Pandangan Baru Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral. Surabaya, 20 Juli 1995.

Tjokroprawiro A, Pujiraharjo W, Putra ST (1996). Pedoman Penelitian Kedokteran. Airlangga University Press, Surabaya.

Tjokroprawiro A (1996b). Dasar-Dasar Terapi Diabetes Mellitus. Dalam : Diabetes Mellitus; Klasifikasi, Diagnosis dan Terapi. Edisi Ketiga. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta , hlm. 17.

Tjokroprawiro A (1997). Diabetes Update-1997A. Surabaya Diabetes Update-II. Surabaya, 14-15 Juni 1997.

Tjokroprawiro A (1998). Syndrome -30. Focus : The Role of Atorvastatin. Dalam Simposium Recent Advances in the Treatment of Lipid Disorders, Surabaya, 14 Februari 1998.

Tjokroprawiro A (1999). Free Radicals and Diabetes Mellitus. A Step Forward to the New Millennium. Dalam : Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Perkeni, Yogyakarta, 8 Oktober 1999.

Torrance GW (1987). Utility Approach to Measuring Health Related Quality of Life. J Chron Dis 40, 593.

Ward A, Clissold SP (1987). Pentoxifylline. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Its Therapeutic Efficacy. Drugs 34, 50.

Wener NNK (1990). Quality of Life in Chronic Cardiovascular Illness (Editorial). J Cardiopulm. Rehabil. 10, 88.

Wenger NK (1984a). Early Ambulation After Myocardial Infarction : Rationale Program Component and Rresults. In: Winger NK, Hellersteiin HK (eds). Rehabilitation of the Coronary Patient. 2nd Ed.John Willey & Sons, New York, p. 97.

Wenger NK (1984b). The Elderly Coronary Patient. In: Winger NK, Hellersteiin HK (eds). Rehabilitation of the Coronary Patient. 2nd Ed.John Willey & Sons, New York, p.397.

Wenger NK (1986). Rehabilitation of the Coronary Patient : Status-1986. Progress in Cardiovasc Dis XXIV, 181

Wenger NK (1986a). Quality of Life : Concept and Approach to Measurement. Adv. Cardiol. 33, 122

Wenger NK, Matson ME, Furberg CD, Elinson J (1984c). Overview. In : Wenger J (eds). Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies. Lle Jacq Publishing inc,, USA, p.1.

WHO (1974). The Contitution of Word Health Organization. WHO Chron.1 , 2.

Williams OD, Kelna-Schron E, Barofsky I, Bergner M, Croog SH, Raabe DS, Wenger NK (1984). Report of the Working Group : Acute Myocardial Infarction. In : Wenger NK, Matson ME, Furberg CD, and Elinson J (Eds). Assessment off Quality of Life in Cinical Trial of Cardiovascular Therapy. Le Jacq Publishing Inc,, UUSA, p.87.

Wilcox CS (1990). Oral Pentoxifylline in Diabetic Patients with Intermittent Claudication.Eur J Pharmacol 183, 1291

Witztum JL, Steinberg D (1993). Role of Oxidized LDL in Atherogenesis. Br Heart JJ. 69 (Suppl), 512.

Wintrobe MM (1981). Blood Viscocity. In : Wintrobe MM (ed) : Clinical Hematology. 7th edition, Philadelphia, WB Saunders & Co, p.123.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Wita IW (1992). Program Intervensi Terpadu Mengendalikan Faktor Risiko koroner dan Meningkatkan Kualitas Hidup Paska Infark Miokard Akut. Disertasi, Universitas Airlangga, Surabaya 1992.

Lampiran 1. Data Dasar Penderita Serta

DATA DASAR PENDERITA-SERTA

No	Group	Kelamin	Umur	DM	Tungkai	ABI-1	ABI-2	ABI-3
1	1	2	62	3	3	0.92	0.9	0.9
2	1	1	41	7	3	0.85	0.8	0.8
3	1	1	57	14	1	0.8	0.8	0.8
4	1	1	53	3	1	0.81	0.83	0.83
5	2	1	59	2	1	0.85	0.87	0.87
6	2	2	58	11	0.5	0.84	0.8	0.8
7	2	1	50	4	1	0.77	0.8	0.8
8	1	1	59	3	2	0.56	0.55	0.55
9	1	1	58	4	2	0.63	0.65	0.65
10	2	1	62	8	4	0.56	0.6	0.6
11	2	1	63	15	6	0.7	0.74	0.74
12	2	1	48	15	5	0.83	0.85	0.85
13	2	1	48	16	5	0.46	0.5	0.5
14	2	2	61	12	1	0.84	0.87	0.87
15	1	1	53	16	5	0.76	0.75	0.75
16	1	1	61	18	10	0.78	0.76	0.76
17	1	2	65	6	1	0.92	0.9	0.9
18	2	1	61	5	0.4	0.76	0.82	0.82
19	2	1	60	3	2	0.68	0.72	0.72
20	1	2	50	20	1	0.62	0.6	0.6
21	1	1	40	11	6	0.8	0.8	0.8
22	1	1	49	20	1	0.69	0.7	0.7
23	1	1	53	3	1	0.69	0.69	0.69
24	1	1	60	1	1	0.57	0.55	0.55
25	2	2	64	5	2	0	0.2	0.2
26	1	1	59	18	0.4	0.63	0.61	0.61
27	1	1	64	10	2	0.72	0.71	0.71
28	2	2	47	14	2	0.8	0.85	0.85
29	1	1	52	4	1	0.44	0.41	0.41
30	2	1	62	12	2	0.9	0.92	0.92
31	2	1	53	9	3	0.8	0.82	0.82
32	1	2	62	1	0.5	0.81	0.79	0.79
33	1	1	57	4	1	0.83	0.8	0.8
34	2	2	56	12	1	0.75	0.82	0.82

Keterangan :
Group 1 = Kelompok Kontrol
Group 2 = Kelompok Perlakuan
Umur = Umur penderita pada saat Uji Tahap Awal (dalam tahun)
DM = Lama menderita DM (dalam tahun)
Tungkai = Lama keluhan tungkai (dalam tahun)
ABI - 1 = Ankle-Brachial Index saat Uji Tahap Awal
ABI - 2 = Ankle-Brachial Index saat Uji Tahap Tengah
ABI - 3 = Ankle-Brachial Index saat Uji Tahap Akhir

PARAMETER ANGIOPATI DIABETIK PENDERITA-SERTA

No	Group	Font-1	Font-2	Font-3	Di.Ka-1	Di.Ka-2	Di.Ka-3	Di.Ki-1	Di.Ki-2	Di.Ki-3
1	1	1	1	1	0.64	0.62	0.62	0.61	0.53	0.61
2	1	2	2	2	0.42	0.5	0.5	0.56	0.37	0.56
3	1	3	3	3	0.52	0.42	0.42	0.49	0.45	0.49
4	1	3	3	3	0.5	0.49	0.49	0.41	0.62	0.41
5	2	2	1	1	0.57	0.57	0.57	0.56	0.55	0.56
6	2	2	1	1	0.55	0.52	0.52	0.52	0.48	0.52
7	2	4	2	2	0.54	0.54	0.54	0.58	0.57	0.58
8	1	4	4	4	0.63	0.62	0.62	0.61	0.6	0.61
9	1	4	4	4	0.58	0.52	0.52	0.49	0.5	0.49
10	2	2	2	1	0.49	0.43	0.43	0.58	0.34	0.58
11	2	3	2	1	0.54	0.45	0.45	0.5	0.37	0.5
12	2	6	5	4	0.41	0.56	0.56	0.4	0.49	0.4
13	2	3	2	1	0.5	0.56	0.56	0.5	0.46	0.5
14	2	4	2	2	0.62	0.61	0.61	0.48	0.49	0.48
15	1	4	4	4	0.41	0.39	0.39	0.48	0.36	0.48
16	1	5	5	5	0.5	0.49	0.49	0.41	0.3	0.41
17	1	3	3	3	0.5	0.27	0.27	0.51	0.28	0.51
18	2	4	3	2	0.41	0.41	0.41	0.39	0.33	0.39
19	2	4	3	2	0.55	0.43	0.43	0.45	0.5	0.45
20	1	4	4	4	0.49	0.41	0.41	0.45	0.39	0.45
21	1	2	2	2	0.61	0.41	0.41	0.5	0.44	0.5
22	1	4	4	4	0.58	0.51	0.51	0.47	0.46	0.47
23	1	3	3	4	0.51	0.42	0.42	0.42	0.47	0.42
24	1	3	3	4	0.52	0.53	0.53	0.41	0.4	0.41
25	2	4	3	4	0.56	0.56	0.56	0.45	0.38	0.45
26	1	3	3	4	0.49	0.46	0.46	0.49	0.43	0.49
27	1	5	3	4	0.56	0.52	0.52	0.58	0.48	0.58
28	2	4	3	2	0.41	0.43	0.43	0.39	0.51	0.39
29	1	2	2	2	0.53	0.52	0.52	0.41	0.4	0.41
30	2	2	2	2	0.5	0.51	0.51	0.45	0.46	0.45
31	2	4	3	2	0.64	0.36	0.36	0.57	0.5	0.57
32	1	2	2	2	0.52	0.47	0.47	0.45	0.39	0.45
33	1	2	2	2	0.5	0.55	0.55	0.52	0.6	0.52
34	2	3	2	2	0.52	0.77	0.77	0.57	0.76	0.57

Keterangan:
Font-1 = Tahapan Fontaine pada Uji Tahap Awal
Font-2 = Tahapan Fontaine pada Uji Tahap Tengah
Font-3 = Tahapan Fontaine pada Uji Tahap Akhir
Di.Ka-1 = Diameter arteri poplitea kanan pada Uji Tahap Awal
Di.Ka-2 = Diameter arteri poplitea kanan pada Uji Tahap Tengah
Di.Ka-3 = Diameter arteri poplitea kanan pada Uji Tahap Akhir
Di.Ki-1 = Diameter arteri poplitea kiri pada Uji Tahap Awal
Di.Ki-2 = Diameter arteri poplitea kirin pada Uji Tahap Tengah
Di.Ki-3 = Diameter arteri poplitea kiri pada Uji Tahap Akhir

PARAMETER LIPID PENDERITA-SERTA

No	Group	Kol.T-1	Kol.T-2	Kol.T-3	HDL-1	HDL-2	HDL-3	LDL-1	LDL-2	LDL-3
1	1	267	152	140	44	31	51	89	99	102
2	1	280	170	140	41	38	40	113	92	106
3	1	246	240	266	48	41	38	154	171	176
4	1	277	242	272	33	40	40	196	163	165
5	2	288	258	160	38	44	45	264	213	134
6	2	236	168	126	42	46	46	168	46	47
7	2	283	267	133	52	47	53	189	187	143
8	1	259	166	300	55	51	45	92	101	135
9	1	224	191	344	37	32	36	130	128	138
10	2	265	252	160	28	40	44	93	177	125
11	2	284	271	125	30	49	52	147	174	115
12	2	254	223	114	39	37	44	192	167	132
13	2	298	189	145	44	32	45	212	118	95
14	2	273	245	160	29	30	40	174	205	135
15	1	350	313	485	44	39	18	258	230	223
16	1	387	333	482	28	34	32	300	244	245
17	1	240	195	350	30	29	28	126	134	145
18	2	263	239	130	36	32	41	166	167	125
19	2	297	259	188	41	41	48	185	216	112
20	1	372	262	471	36	45	39	231	281	285
21	1	272	187	267	45	48	40	106	120	137
22	1	264	219	464	33	29	32	153	190	210
23	1	266	249	415	36	40	34	193	243	255
24	1	249	229	386	41	34	32	133	230	241
25	2	249	190	136	51	51	53	125	118	96
26	1	230	203	486	40	30	32	165	145	151
27	1	243	221	482	33	48	32	184	306	312
28	2	358	304	203	19	31	44	300	300	143
29	1	267	167	467	27	20	26	93	120	132
30	2	217	186	160	41	50	52	150	151	126
31	2	214	119	106	33	30	43	113	158	129
32	1	282	246	454	38	40	40	191	213	225
33	1	221	167	320	43	41	36	164	115	127
34	2	207	105	95	73	81	83	119	121	117

Keterangan :

Kol.T-1 = Kolesterol Total pada Uji Tahap Awal
Kol.T-2 = Kolesterol Total pada Uji Tahap Tengah
Kol.T-3 = Kolesterol Total pada Uji Tahap Akhir
HDL-1 = Kolesterol HDL pada Uji Tahap Awal
HDL-2 = Kolesterol HDL pada Uji Tahap Tengah
HDL-3 = Kolesterol HDL pada Uji Tahap Akhir
LDL-1 = Kolesterol LDL pada Uji Tahap Awal
LDL-2 = Kolesterol LDL pada Uji Tahap Tengah
LDL-3 = Kolesterol LDL pada Uji Tahap Akhir

PARAMETER LIPID PENDERITA-SERTA

No	Group	TG-1	TG-2	TG-3
1	1	272	108	103
2	1	231	201	109
3	1	221	142	265
4	1	242	163	266
5	2	228	207	140
6	2	228	101	103
7	2	232	164	106
8	1	262	169	320
9	1	237	157	339
10	2	320	179	140
11	2	284	283	175
12	2	226	106	103
13	2	209	193	141
14	2	348	201	135
15	1	341	219	430
16	1	520	273	619
17	1	264	158	343
18	2	304	280	127
19	2	266	200	188
20	1	251	230	287
21	1	205	95	364
22	1	488	301	644
23	1	287	178	312
24	1	453	311	654
25	2	261	106	108
26	1	227	109	367
27	1	232	83	332
28	2	677	372	118
29	1	236	206	398
30	2	229	123	102
31	2	340	117	107
32	1	264	113	334
33	1	272	157	204
34	2	274	244	154

Keterangan :
TG-1 = Trigliserida pada Uji Tahap Awal
TG-2 = Trigliserida pada Uji Tahap Tengah
TG-3 = Trigliserida pada Uji Tahap Akhir

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

EFEK SAMPING OBAT TERHADAP FUNGSI GINJAL DAN HATI

		Tahap Awal Penelitian				Tahap Tengah Penelitian				Tahap Akhir Penelitian			
No urut	Group	BUN	SC	SGOT	SGPT	BUN	SC	SGOT	SGPT	BUN	SC	SGOT	SGPT
1	1	16	1	16	19	16	0.9	15	25	18	1.1	13	27
2	1	12	0.8	15	17	11	0.8	11	17	12	0.9	14	20
3	1	14	0.9	22	21	12	0.8	12	25	12	0.9	21	24
4	1	11	0.9	35	26	11	1.1	22	18	11	0.9	33	22
5	2	13	0.7	19	19	13	0.7	15	11	12	0.9	17	22
6	2	15	1.1	22	14	15	0.9	16	17	15	1	22	12
7	2	15	0.9	17	18	16	0.9	16	14	16	0.9	14	18
8	1	7	0.8	37	34	8	0.8	21	22	7	0.9	13	19
9	1	9	0.8	22	26	9	1	18	26	10	0.8	17	19
10	2	13	0.9	12	10	14	0.9	12	14	12	0.8	15	20
11	2	11	0.8	22	23	11	0.8	18	21	12	0.8	15	21
12	2	15	1	14	20	14	1	18	22	15	0.9	19	23
13	2	9	0.8	20	22	9	0.7	15	17	10	0.8	18	25
14	2	12	1.1	16	15	13	1	18	14	12	1	15	22
15	1	10	0.9	17	28	11	0.9	12	16	10	1	19	27
16	1	14	0.7	21	26	14	0.8	22	17	13	0.9	15	16
17	1	16	0.8	23	25	16	1	18	23	15	1	15	20
18	2	12	1	18	15	12	0.9	15	22	12	1	23	25
19	2	14	0.8	20	24	13	0.8	19	24	14	0.9	21	28
20	1	15	0.9	21	23	16	1	19	26	15	1	22	27
21	1	10	0.7	13	16	10	0.8	15	17	10	0.7	21	25
22	1	14	0.8	21	25	14	0.8	19	27	15	0.9	19	17
23	1	18	1	14	12	16	1	16	19	17	1.1	12	19
24	1	17	0.8	13	14	16	0.8	12	16	16	0.8	24	15
25	2	11	0.8	14	19	11	0.7	15	23	12	0.8	11	21
26	1	14	0.8	17	18	14	0.9	15	23	15	0.9	20	14
27	1	13	0.9	17	28	13	1	11	19	13	1	18	22
28	2	19	1	11	10	18	0.9	13	19	19	0.9	25	24
29	1	20	0.7	15	17	20	0.8	16	27	18	0.7	25	16
30	2	10	0.9	13	11	10	0.8	16	23	11	0.9	18	19
31	2	11	1	16	17	11	1	17	14	11	1.1	11	21
32	1	14	0.7	17	16	13	0.8	22	15	13	0.9	16	26
33	1	13	0.9	13	9	15	0.9	19	27	15	0.8	22	19
34	2	19	0.7	21	23	18	0.7	17	26	18	0.9	22	27

Keterangan :
BUN = Blood Urea Nitrogen
SC = Serum Creatine
SGOT = Serum Glutamic Oxalo Transaminase
SGPT = Serum Glutamic Piruvic Transaminase

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

LAMPIRAN 2. Uji Statistik

I. TAHAP AWAL

2. HASIL UJI NORMALITAS (Kolmogorov Smirnov)

a. Hemoreologi

Variable	KS	p	Keterangan
TAT	1.5799	0.0140	Tidak normal
MEA	0.6715	0.7580	Normal
M.EA	0.8157	0.5187	Normal
Fibrinogen	1.1783	0.1245	Normal
VD	0.6080	0.8535	Normal
VP	1.7620	0.0040	Tidak Normal

b. Profil Lipid

Variable	KS	p	Keterangan
Kolesterol Total	0.9769	0.2956	Normal
Trigliserida	1.4885	0.0238	Tidak Normal
HDL	0.7638	0.6040	Normal

c. Kualitas Hidup Obyektif

Variable	KS	p	Keterangan
ABI	0.9519	0.3252	Normal
Fontaine	1.1498	0.1421	Normal
Diameter A. Poplitea Kanan	0.8839	0.4154	Normal
Diameter A. Poplitea Kiri	0.6933	0.7224	Normal
Angiopati Diabetik	0.4934	0.9680	Normal

d. Kualitas Hidup Subyektif

Variable	KS	p	Keterangan
SIP	0.8418	0.4779	Normal

2. HASIL UJI X^2

Variable	X2	df	p
Jenis Kelamin - Grup	0.64951	1	0.42

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2. HASIL UJI HOMOGENITAS ANTAR GRUP (1-2)

a. Data Dasar

Variable	t value	df	p	95% CI
Lama DM	-0.40	31.56	0.692	(-4.85, 3.26)
C Peptide	-0.64	30.84	0.528	(-1.42, 0.74)
Umur	-0.57	31.73	0.573	(-5.83, 3.28)
GDP	-1.62	26.43	0.117	(-15.40, 1.83)
GDR	1.00	18.00	0.331	(-9171.05, 25785.65)
Insulin Puasa	0.04	27.63	0.969	(-5.60, 5.81)
Lama GPDP	-0.19	31.95	0.852	(-1.60, 1.33)
GD2JPP	-1.10	31.58	0.278	(-29.76, 8.84)

b. Hemoreologi

Variable	t value	df	p	95% CI
TAT	-0.69	26.78	0.496	(-0.97, 0.49)
MEA	-0.69	27.10	0.495	(-0.46, 0.23)
M.EA	0.44	27.24	0.662	(-0.30, 0.47)
Fibrinogen	0.05	31.51	0.961	(-88.48, 92.81)
VD	1.03	27.71	0.313	(-0.19, 0.56)
VP	1.53	32.00	0.136	(0.03, 0.20)

c. Profil Lipid

Variable	t value	df	p	95% CI
Kolesterol Total	0.52	31.86	0.604	(-22.34, 37.82)
Trigliserida	-0.15	26.78	0.882	(-80.21, 69.55)
HDL	-0.33	20.89	0.745	(-8.83, 6.41)

d. Kualitas Hidup Obyektif

Variable	t value	df	p	95% CI
ABI	0.39	20.96	0.704	(-0.11, 0.16)
Diameter A. Poplitea Kanan	0.27	32	0.787	(-0.04, 0.05)
Diameter A. Poplitea Kiri	0.21	32	0.839	(-0.05, 0.04)
Angiopati Diabetik	0.34	26.73	0.738	(-0.61, 0.85)

e. Kualitas Hidup Subyektif

Variable	t value	df	p	95% CI
SIP	0.24	17.06	0.815	(-0.72, 0.90)

2. UJI STATISTIK

FACTOR ANALYSIS

a. Variabel yang dianalisis

SIP	Label	Mean	SD
AB	Alertness Behaviour	91.69884	6.15141
HM	Home Management	94.09123	5.28658
RP	Rest and pastimes	91.79677	9.24659
A	Ambulation	94.81626	6.10931
SI	Social Interaction	85.35294	3.85658
BCM	Body Care Movement	93.44659	5.10287
M	Mobility	92.55502	6.63801
E	Eating	93.22069	4.84927
W	Work	95.90564	3.94981
C	Communication	91.37525	6.14207
SR	Sleep and Rest	91.22952	7.74030
EB	Emotion	93.43346	6.21083

b. Faktor yaang dihasilkan

	Factor 1	Factor 2	Factor 3
W	-0.73702		
C	0.71833		
RP	0.65627		
AB	-0.55628		
EB	0.38943		
M		0.74642	
A		0.59245	
E		-0.54544	
BCM		-0.47389	
SI			0.73717
HM			0.64692
SR			0.31997

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

II. TAHAP TENGAH

1. UJI NORMALITAS

a. Profil Lipid

Variable	KS	p	Keterangan
Kolesterol Total	0.5493	0.9236	Normal
Trigliserida	0.6282	0.8249	Normal
HDL	0.7533	0.6216	Normal

b. Kualitas Hidup Subyektif

Variable	KS	p	Keterangan
SIP	1.6565	0.0083	Tidak normal

2. UJI HOMOGENITAS

a. Kualitas Hidup Subyektif

Variable	t value	df	p	95% CI
SIP	20.74	22.98	0.001	(1.73, 2.11)

3. UJI STATISTIK

UJI MANOVA

Hemoreologi

1. Effect group multivariate
   Hottelings value = 0.50750 df = 6.00 p = 0.065

2. Effect group univariate

Variable	F	p
TAT	3.19675	0.083
MEA	2.22437	0.146
M.EA	3.71471	0.063
Fibrinogen	4.56252	0.040
VD	0.22009	0.642
VP	1.15736	0.290

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Profil Lipid

1. Effect Group Multivariate
   Hottelings value = 0.08969 df = 3.00 p = 0.454

2. Effect Group Univariate

Variable	F	p
Kolesterol Total	0.00011	0.992
Trigliserida	0.32589	0.572
HDL	2.20624	0.147

Angiopati Diabetik

1. Effect group multivariate
   Hottelings value = 0.11922 df = 4.00 p = 0.497

2. Effect group univariate

Variable	F	p
ABI	0.33489	0.567
Fontaine	3.05585	0.090
Diameter A. Poplitea Kanan	1.15978	0.290
Diameter A. Poplitea Kiri	0.94095	0.339

Kualitas Hidup Obyektif

1. Effect group multivariate
Hottelings value = 0.38804 df = 3.00 p = 0.019

2. Effect group univariate

Variable	F	p
PWD	1.69487	0.202
CWD	3.64324	0.065
MWD	7.79781	0.009

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Kualitas Hidup

1. Effect group multivariate
   Hottelings value = 14.37320 DF = 2.00 p = 0.001

2. Effect group univariate

Variable	F	p
Treadmill Test	4.26053	0.047
SIP	474.61104	0.001

III. TAHAP AKHIR

1. UJI NORMALITAS

a. Profil Lipid

Variable	KS	p	Keterangan
Kolesterol Total	1.2700	0.0794	Normal
Trigliserida	1.0206	0.2486	Normal
HDL	0.8772	0.4250	Normal

b. Kualitas Hidup Subyektif

Variable	KS	p	Keterangan
SIP	1.5727	0.0142	Tidak normal

2. UJI HOMOGENITAS

Variable	t value	df	p	95% CI
SIP	34.25	32	0.001	1.84, 2.07

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

3. UJI STATISTIK

UJI MANOVA

Hemoreologi

1. Effect group multivariate
   Hottelings value = 17.42472 df = 6.00 p = 0.001

2. Effect group univariate

Variable	F	p
TAT	50.21514	0.001
MEA	244.62655	0.001
M.EA	216.94171	0.001
Fibrinogen	52.31501	0.001
VD	33.87483	0.001
VP	0.03473	0.853

Profil Lipid

1. Effect group multivariate
   Hottelings value = 1.88452 df = 3.00 p = 0.001

2. Effect group univariate

Variable	F	p
Kolesterol Total	55.08071	0.001
Trigliserida	30.65969	0.001
HDL	23.82702	0.001

Kualitas Hidup

1. Effect group multivariate
Hottelings value = 37.46717 DF = 2.00 p = 0.001

2. Effect group univariate

Variable	F	p
Treadmill Test	13.42764	0.001
SIP	1172.89042	0.001

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Kualitas Hidup Obyektif

1. Effect group multivariate
Hotelings value = 1.68249 DF = 3.00 p = 0.001

2. Effect group univariate

Variable	F	p
PWD	7.99285	0.008
CWD	9.22399	0.005
MWD	25.93170	0.001

IV. UJI STATISTIK (FINAL)

HASIL KORELASI (n=34)

	Treadmill-1	Treadmill-2	Treadmill-3	SIP-1	SIP-2	SIP-3
Treadmill-1		0.8302	0.6591	-0.0998	0.1618	0.0686
Treadmill-2	0.8302		0.9119	-0.0405	-0.3092	-0.3783
Treadmill-3	0.6591	0.9119		-0.2028	-0.5342	-0.5708

HASIL UJI REGRESI

Dependent variable : Treadmill-3
R2 = 0.30633
F = 14.1140
p = 0.0007

Variable	B	T	p
Angiopati Diabetik-3	0.5535	3.759	0.0007
(Constant)	7.49044E-17	0.001	1.0000

Dependent variable : SIP-3
R2 = 0.15006
F = 5.64984
p = 0.0236

Variable	B	T	p
Angipati Diabetik-3	-0.387379	-2.377	0.0236
(Constant)	4.45028E-16	0.001	1.0000

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dependent variable : Angiopati Diabetik-1
R2 = 0.43016
F = 7.54890
p = 0.0007

Variable	B	T	p
VP-1	-3.234269	-3.533	0.0014
Kolesterol Total-1	-0.008356	-2.440	0.0208
HDL-1	0.039840	2.449	0.0204
(Constant)	15.711251	3.711	0.0008

Dependent variable : Angiopati Diabetik-2
R2 = 0.38532
F = 9.71623
p = 0.0005

Variable	B	T	p
Kolesterol Total-2	-0.007195	-2.615	0.0136
HDL-2	0.039856	2.952	0.0060
(Constant)	-0.012012	-0.013	0.9894

Dependent variable : Angipati Diabetik-3
R2 = 0.41740
F = 22.92575
p = 0.0001

Variable	B	T	p
Kolesterol Total-3	-0.004527	-4.788	0.0001
(Constant)	1.215845	4.242	0.0002

Dependent variable : Treadmill-2
R2 = 0.21229
F = 8.62383
p = 0.0061

Variable	B	T	p
Fibrinogen-2	-0.004215	-2.937	0.0061
(Constant)	1.561507	2.820	0.0082

Dependent variable : Treadmill-3
R2 = 0.59754
F = 47.51026
p = 0.0001

Variable	B	T	p
TAT-3	-0.773005	-6.893	0.0001
(Constant)	2.78006E-16	0.001	1.0000

Dependent variable : SIP-2
R2 = 0.12919
F = 4.74741
p = 0.0368

Variable	B	T	p
M.EA-2	0.177066	2.179	0.0368
(Constant)	-1.948773	-2.144	0.0398

Dependent variable : SIP-3
R2 = 0.89423
F = 270.55000
p = 0.0001

Variable	B	T	p
MEA-3	0.470801	16.448	0.0001
(Constant)	-1.491330	-13.950	0.0001

Dependent variable : SIP-3
R2 = 0.91319
F = 163.04213
p = 0.0001

Variable	B	T	p
Angiopati Diabetik-3	0.162691	2.602	0.0141
MEA-3	0.513960	16.508	0.0001
(Constant)	-1.628044	-14.594	0.0001

Dependent variable : Treadmill-3
R2 = 0.472797
F = 28.71765
p = 0.0001

Variable	B	T	p
Hemoreologi-3	-0.687728	-5.359	0.0001
(Constant)	2.98793E-16	0.001	1.0000

Dependent variable : SIP-2
R2 = 0.13634
F = 5.05169
p = 0.0316

Variable	B	T	p
Hemoreologi-2	0.369245	2.248	0.0316
(Constant)	-7.04932E-16	0.001	1.0000

Dependent variable : SIP-2
R2 = 0.28495
F = 6.17691
p = 0.0055

Variable	B	T	p
Hemoreologi-2	0.443011	2.865	0.0074
Treadmill-2	-0.392496	-2.538	0.0164
(Constant)	-7.65950E-16	0.001	1.0000

Dependent variable : SIP-3
R2 = 0.79986
F = 127.89068
p = 0.0001

Variable	B	T	p
Hemoreologi-3	0.894351	11.309	0.0001
(Constant)	2.66749E-16	0.001	1.0000

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

LAMPIRAN 3. Kuesioner *Sickness Impact Profile*

DAFTAR PERTANYAAN KUALITAS HIDUP : SICKNESS IMPACT PROFILE (SIP)

No. Kode : / / Tanggal : / /19

Nama : Umur : th

SR 0499

Beri tanda V pada pertanyaan – pertanyaan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya menghabiskan sebagian besar waktu sehari untuk istirahat _____ (070-083)
2. Saya duduk selama hampir seharian _____ (062-049)
3. Saya tertidur atau mengantuk sepanjang waktu siang dan malam _____ (063-058)
4. Saya kerap kali terbaring dalam sehari untuk istirahat _____ (066-058)
5. Saya duduk setengah tertidur _____ (065-084)
6. Saya kurang tidur di malam hari, misalnya bangun terlalu pagi _____ (069-061)
7. Saya lebih sering tertidur atau beristirahat dalam sehari _____ (071-060)

EB 0705

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya sangat malang dan tidak berguna : saya telah menjadi beban orang lain _____ (274-087)
2. Saya tertawa dan menangis tiba-tiba _____ (272-088)
3. Saya sering berkeluh kesah karena sakit dan merasa tidak enak _____ (269-069)
4. Saya mencoba bunuh diri _____ (281-132)
5. Saya gugup dan gelisah _____ (284-046)
6. Saya gosok dan pegang bagian tubuh saya yang sakit _____ (262-062)
7. Saya cepat marah dan tidak sabar terhadap diri saya, misalnya berbicara yang tidak baik terhadap diri saya, menyumpahi diri sendiri tentang apa yang telah terjadi

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

_____ (273-079)

8. Saya berbicara tentang masa depan tanpa harapan _____ (283-089)
9. Saya tiba-tiba merasa takut _____ (274-074)

BCM 2003

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya sulit melakukan kegiatan tertentu misalnya keluar masuk mobil, ke kamar mandi _____ (168-184)
2. Saya tidak sanggup pergi dan bangun sendiri dari tempat tidur atau kursi harus dengan bantuan orang lain atau peralatan lain _____ (170-121)
3. Saya dapat berdiri hanya sebentar saja _____ (155-072)
4. Saya tidak dapat menjaga keseimbangan _____ (146-098)
5. Saya sulit menggerakkan tangan atau jari-jari saya _____ (152-064)
6. Saya dapat berdiri hanya dengan bantuan orang lain _____ (165-100)
7. Saya hanya dapat berlutut, jongkok atau membungkuk dengan berpegangan pada sesuatu _____ (171-064)
8. Saya dalam posisi terbatas sepanjang waktu _____ (158-125)
9. Saya sangat kagok dalam menggerakkan badan _____ (148-058)
10. Saya pergi dan bangun tidur sendiri dari tempat tidur atau kursi hanya dengan berpegangan pada sesuatu sebagai bantuan misalnya tongkat dan lain-lainnya _____ (169-082)
11. Saya berbaring hampir sepanjang waktu _____ (169-082)
12. Saya sering ganti posisi _____ (162-113)
13. Saya harus berpegangan pada sesuatu untuk dapat bergerak disekitar tempat tidur _____ (143-086)
14. Saya memerlukan bantuan untuk dapat mandi sendiri secara sempurna _____ (310-089)
15. Saya tidak dapat mandi sendiri sama sekali, harus dibantu orang lain _____ (312-115)
16. Saya tidak dapat membenahi tempat tidur sendiri _____ (292-114)
17. Saya menemui kesulitan memakai sepatu dan kaus kaki _____ (305-057)
18. Saya tidak dapat mengendalikan kencing saya _____ (290-124)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

19. Saya tidak dapat merapikan pakaian sendiri, misalnya perlu bantuan untuk memasang kancing, resluiting, tali sepatu dan lain-lain _____ (298-074)
20. Hampir sepanjang waktu saya hanya memakai pakaian dalam atau pakaian tidur _____ (302-074)
21. Saya tidak dapat buang air besar secara teratur _____ (295-128)
22. Saya bisa berpakaian sendiri tapi sangat lambat _____ (300-043)
23. Saya bisa berpakaian hanya dengan bantuan orang lain _____ (297-088)

HM 0668

Kelompok pertanyaan-pertanyaan berikut ini berhubungan dengan pekerjaan anda di rumah atau di pekarangan. Berdasarkan hal tersebut berilah tanda V pada pernyataan-pernyataan yang benar-benar dapat menggambarkan keadaan diri anda hari ini yang berhubungan dengan kesehatan anda :

1. Saya bekerja disekitar rumah hanya sebentar dan sering istirahat _____ (117-058)
2. Saya hanya melakukan sebagian kecil dari pekerjaan sehari-hari di rumah dibandingkan dengan sebelumnya _____ (119-044)
3. Saya sama sekali tidak dapat melakukan pekerjaan sehari-hari di rumah seperti biasa _____ (120-086)
4. Saya tidak dapat melakukan pemeliharaan atau perbaikan-perbaikan di rumah atau pekarangan seperti biasanya _____ (001-062)
5. Saya tidak dapat berbelanja seperti biasanya _____ (106-071)
6. Saya tidak dapat membersihkan rumah sebagai biasa _____ (116-077)
7. Saya menemui kesulitan dalam melakukan pekerjaan tangan seperti jarit-menjarit, pekerjaan kayu, perkakas dapur, membuka/menutup kran _____ (107-069)
8. Saya tidak dapat mencuci pakaian seperti yang biasa saya lakukan _____ (111-077)
9. Saya tidak melakukan pekerjaan berat disekitar rumah _____ (115-044)
10. Saya tidak lagi melakukan pekerjaan seperti membayar rekening listrik, bank, televisi _____ (105-084)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

M 0719

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya pergi keluar hanya sejauh satu rumah tetangga saja _____ (134-086)
2. Saya tinggal di dalam kamar saja _____ (128-106)
3. Saya lebih sering istirahat di tempat tidur _____ (130-081)
4. Saya istirahat di tempat tidur hampir sepanjang waktu _____ (131-109)
5. Sekarang saya tidak dapat bepergian dengan kendaraan umum _____ (140-041)
6. Saya tinggal di rumah hampir sepanjang waktu _____ (133-066)
7. Saya hanya pergi ke tempat-tempat yang ada kamar kecilnya _____ (125-056)
8. Saya tidak bepergian ke kota _____ (124-048)
9. Saya tidak dapat berada jauh dari rumah dalam waktu yang lama _____ (139-054)
10. Saya tidak dapat pergi ke tempat gelap tanpa bantuan seseorang _____ (121-072)

SI 1450

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya kurangi berkunjung pada seseorang _____ (028-044)
2. Saya sama sekali tidak berkunjung pada seseorang _____ (029-101)
3. Saya kurang menaruh perhatian pada masalah orang lain misalnya : saya tidak memperhatikan dan menawarkan bantuan bila orang lain menceritakan masalahnya pada saya _____ (003-067)
4. Saya sering marah pada orang di sekitar saya misalnya membentak orang, menjawab dengan nada keras, suka mengkritik _____ (015-084)
5. Saya kurang ramah _____ (007-052)
6. Saya mengurangi kegiatan sosial pada masyarakat _____ (012-036)
7. Saya mempersingkat waktu kunjungan pada teman-teman _____ (027-043)
8. Saya menghindari kunjungan orang lain _____ (034-080)
9. Aktivitas seksual saya berkurang _____ (039-051)
10. Saya sering mengutarakan kekhawatiran tentang apa yang terjadi terhadap kesehatan saya _____ (018-052)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

11. Saya kurangi berbicara dengan siapa saja disekitar saya _____ (002-056)
12. Tuntutan saya banyak misalnya meminta pelayan memberitahu bagaimana seharusnya melakukan sesuatu _____ (038-088)
13. Saya tinggal sendirian hampir sepanjang waktu _____ (023-086)
14. Saya berselisih dengan anggota keluarga saya misalnya bertengkar, saya bandel _____ (249-088)
15. Saya memarahi anggota keluarga, misalnya dengan menghukum mereka, melemparkan benda-benda dan lain-lain _____ (240-119)
16. Saya mengucilkan diri sebisa-bisanya dari anggota keluarga _____ (237-102)
17. Saya kurang memperhatikan anak-anak _____ (238-046)
18. Saya menolak berhubungan dengan anggota keluarga misalnya menjauhi mereka _____ (256-115)
19. Saya tidak berbuat sesuatu yang biasanya saya kerjakan untuk mengurus anak-anak _____ (242-079)
20. Saya tidak bersendagurau lagi dengan sanak keluarga sebagaimana biasanya _____ (255-043)

A 0842

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya berjalan menempuh jarak yang lebih pendek atau sering berhenti untuk istirahat _____ (050-048)
2. Saya tidak mendaki atau menuruni bukit _____ (046-058)
3. Saya naik tangga hanya dengan bantuan alat seperti tongkat, pegangan tangan _____ (042-067)
4. Saya naik turun tangga hanya dengan bantuan orang lain _____ (044-076)
5. Saya pergi keluar dengan kursi roda _____ (057-096)
6. Saya sama sekali tidak dapat berjalan _____ (052-105)
7. Saya mampu berjalan tetapi dengan berbagai kesulitan, misalnya dengan pincang, kaki kaku, sering tersandung, terhuyung-huyung dll _____ (049-055)
8. Saya mampu berjalan hanya dengan bantuan seseorang _____ (053-088)

9. Saya naik turun tangga sangat lambat misalnya setiap satu anak tangga sering berhenti _____ (040-054)
10. Saya tidak dapat naik tangga sama sekali _____ (041-083)
11. Saya mampu keluar hanya dengan menelusuri dinding atau berpegangan pada perabot rumah tangga _____ (047-079)
12. Saya berjalan lebih lambat _____ (051-035)

AB 0777

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya sering bingung bila melakukan kegiatan yang bersamaan _____ (223-090)
2. Saya sering mendapatkan kecelakaan ringan, misalnya menjatuhkan barang, menabrakkan sesuatu, tersandung dan jatuh _____ (234-075)
3. Saya bereaksi lambat terhadap apa yang dikatakan dan diperbuat orang_____ (228-059)
4. Saya tidak dapat menyelesaikan apa yang saya kerjakan _____ (227-062)
5. Saya sulit memberikan alasan dan memecahkan masalah, misalnya merencanakan, membuat keputusan, dan mempelajari sesuatu _____ (224-084)
6. Saya kadang-kadang bertingkah laku bingung dan tidak ingat tempat dan waktu dimana saya berada, siapa sekitar saya, arah dan hari apa sekarang _____ (231-113)
7. Saya sangat pelupa, misalnya tentang kejadian yang baru saja lewat, saya menaruh sesuatu, lupa janji _____ (222-078)
8. Perhatian saya terhadap sesuatu tidak bertahan lama _____ (220-064)
9. Saya lebih banyak berbuat salah daripada biasanya _____ (225-064)
10. Saya sulit melakukan kegiatan yang memerlukan konsentrasi dan pikiran _____ (217-080)

C 0725

Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan berikut ini yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda :

1. Saya menemui kesulitan menulis dan mengetik _____ (191-070)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2. Saya lebih banyak berkomunikasi dengan isyarat, misalnya gerak tangan, menunjuk dll _____ (177-102)
3. Bicara saya hanya dimengerti oleh orang-orang yang dikenal baik dengan saya _____ (179-093)
4. Waktu bicara, suara saya sering tidak terkendali misalnya : suara saya mengeras, atau melemah bergetar _____ (197-083)
5. Saya tidak dapat menulis kecuali membuat tanda tangan _____ (188-083)
6. Saya dapat bercakap-cakap hanya jarak dekat dan memperhatikan wajah mereka _____ (178-067)
7. Saya sulit berbicara misalnya tiba-tiba suara terhenti, gagap, suara tak jelas _____ (176-076)
8. Saya sulit mengerti sesuatu _____ (200-087)
9. Bicara saya tidak jelas bila saya tegang _____ (201-064)

Kelompok pernyataan-pernyataan berikut berhubungan dengan pekerjaan yang biasa anda kerjakan secara teratur diluar pekerjaan di rumah

Apakah anda melakukan pekerjaan lain disamping pekerjaan mengurus rumah tangga

Ya Tidak

Bila jawaban anda Ya lanjutkan ke halaman berikutnya.

Bila jawaban anda Tidak :

Apakah anda pensiunan Ya Tidak

Bila anda pensiunan, apakah ada hubungannya dengan kesehatan anda

Ya Tidak

Bila anda tidak pensiun dan tidak bekerja, apakah ada hubungannya dengan kesehatan anda Ya Tidak

---

W 0515

Bila anda tidak bekerja dan hal itu bukan karena kesehatan anda, lewatkan halaman ini !

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Sekarang pertimbangkan pekerjaan anda dan berilah tanda V pada pernyataan-pernyataan yang anda yakini menggambarkan diri anda hari ini dan berhubungan dengan keadaan kesehatan anda. (Bila hari ini hari Minggu atau hari libur, anggaplah seperti hari kerja).

1. Saya tidak bekerja sana sekali _____ (100-361)
   (Bila anda memilih pernyataan ini, lanjutkanlah ke halaman berikutnya).
2. Saya mengerjakan sebagian pekerjaan saya di rumah _____ (094-037)
3. Saya bekerja tidak seberat biasanya _____ (094-055)
4. Saya sering marah terhadap teman sekerja saya misalnya berteriak, menjawab dengan nada tinggi, mudah mengkritik _____ (088-080)
5. Jam kerja saya lebih pendek _____ (095-043)
6. Saya hanya dapat melakukan pekerjaan ringan _____ (086-050)
7. Waktu kerja saya lebih pendek dan sering istirahat _____ (090-061)
8. Saya bekerja sebagaimana tugas saya biasanya tetapi dengan menggunakan beberapa perubahan misalnya menggunakan alat-alat yang berbeda atau alat bantu khusus _____ (092-094)
9. Saya melakukan pekerjaan tidak seteliti dan secermat biasanya _____ (097-062)

RP 0422

Kelompok pernyataan-pernyataan berikut adalah mengenai aktivitas anda untuk mengisi waktu luang, untuk bersantai, melewatkan waktu atau untuk hiburan. Berilah tanda V pada penyataan-pernyataan yang anda yakini dapat menggambarkan diri anda hari ini yang berhubungan dengan keadaan kesehatan anda.

1. Saya mengurangi waktu untuk melakukan hobi dan rekreasi _____ (215-093)
2. Saya lebih jarang keluar untuk mencari hiburan _____ (214-036)
3. Saya mengurangi kegiatan waktu luang misalnya nonton televisi, baca, main kartu _____ (207-059)
4. Saya sama sekali tidak melakukan hiburan waktu luang : nonton televisi, baca, main kartu _____ (208-084)
5. Saya lebih banyak melakukan kegiatan santai dari pada biasanya _____ (211-051)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

6. Saya lebih jarang melakukan kegiatan kemasyarakatan _____ (216-033)
7. Saya mengurangi kegiatan dan rekreasi yang biasa saya kerjakan _____ (209-077)
8. Saya sama sekali tidak melakukan kegiatan dan rekreasi sebagaimana biasanya _____ (209-077)

Berilah tanda V pernyataan-pernyataan yang anda yakini menggambarkan diri anda hari ini yang sesuai dengan keadaan-keadaan anda

1. Saya mengurangi makan _____ (085-037)
2. Saya bisa makan sendiri tapi makanan yang khusus _____ (073-077)
3. Makanan saya khusus misalnya : makanan lunak, rendah garam, rendah lemak, rendah gula _____ (081-043)
4. Saya tidak makan sama sekali, hanya minum _____ (077-104)
5. Saya hanya mencicipi makanan saya _____ (083-059)
6. Saya mengurangi minum _____ (080-036)
7. Saya makan hanya dengan bantuan seseorang _____ (070-099)
8. Saya sama sekali tidak dapat makan sendiri, harus disuapi _____ (075-117)
9. Saya sama sekali tidak makan, makanan diberikan lewat selang / melalui pembuluh darah _____ (076-133)

Catatan-catatan :

Informed Concent

Penelitian ini tentang Pengaruh Perbaikan Status Aterohemoreologi terhadap Kualitas Hidup pada Penderita Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin [DMMTTI] dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer Tungkai Bawah.

Obat yang dipakai adalah dalam penelitian ini disamping obat hipoglikemik oral yakni Gliclazide juga obat tersamar ganda yang bertujuan untuk memperbaiki Status Aterohemoreologi pada penderita DMTTI dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer (GPDP) Tungkai Bawah yang telah diuji-cobakan secara luas juga sudah dilakukan uji klinis pada penderita dengan GPDP dengan hasil efektifitas dan keamanan yang baik.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan pengaruh Perbaikan Status Aterohemoreologi terhadap Kualitas Hidup pada Penderita Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer Tungkai Bawah yang diberikan selama 6 bulan.

Manfaat penelitian bagi saya sebagai penderita DMTTI dengan GDPD Tungkai Bawah adalah akan mendapatkan pengobatan yang lebih baik, sedangkan untuk Ilmu Pengetahuan berguna untuk pengembangan pengetahuan mengenai Pengaruh Perbaikan Status Aterohemoreologi terhadap Kualitas Hidup pada Penderita DMTTI dengan Gangguan Pembuluh Darah Perifer Tungkai Bawah.

Efek samping obat ini berupa kelainan dan tanda-tanda sakit kepala, mual, berdebar-debar, dizziness. Namun dengan dosis 3 x 1 kapsul/ hari tidak membahayakan bagi saya oleh karena dipantau secara ketat keluhan dan gejalanya oleh dokter yang merawat. Saya tidak mendapat ganti rugi berupa uang melainkan diberi perawatan dan pegobatan secara gratis bila terjadi efek samping.

Kerahasiaan saya tetap terjaga oleh karena nama saya tidak dicantumkan secara utuh, melainkan hanya ditulis huruf depannya saja.

Prosedur yang telah saya ikuti pada awal penelitian adalah wawancara secara singkat mengenai keadaan penyakit saya, menjalani pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratoris dengan diambil darah sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan hematologis dan kimia darah, urinalisis, foto polos dada, pemeriksaan *Doppler Ultrasonography*, dan pemeriksaan *Treadmill*, serta rekaman hantaran listrik jantung (EKG).

Hal yang sama akan dilakukan pada pertengahan dan akhir penelitian. Selama penelitian saya setiap minggunya dievaluasi meliputi rasa mual / muntah, sakit kepala, berdebar-debar, rasa nyeri, rasa dingin, kemampuan jarak jalan bebas nyeri, serta pemeriksaan fisik sederhana.

Selama penelitian, saya :

- ❑ Mendapatkan Diet dan obat-obatan yang telah ditentukan oleh dokter peneliti
- ❑ Tidak boleh menambah atau mengurangi dosis obat
- ❑ Tidak boleh minum obat lain tanpa sepengetahuan peneliti

Saya **boleh menghentikan** peran serta saya kapan saja dengan memberitahukan pada dokter peneliti sebelumnya.

Saya mengerti bahwa saya dan rumah sakit **tidak boleh dibebani biaya** untuk penelitian ini seperti pemeriksaan diluar kebiasaan yang diperlukan.

Saya mengerti dimohon peran sertanya dlam penelitian ini dan saya setuju **tanpa paksaan** untuk mengikuti penelitian ini. Dengan demikian saya bersedia untuk diwawancarai tentang riwayat kesehatan secara singkat, bersedia dilakukan pemeriksaan fisik, laboratoris, radiologis, dan *Treadmill*.

Saya mengerti bahwa partisipasi saya ini merupakan **bentuk sukarela** dan saya dapat menolak pertanyaan yang diberikan ataupun saya dapat menarik persetujuan ini suatu waktu tanpa sanksi.

Saya mengerti bila selama penelitian ini ada problema medis, saya akan mendapatkan penanganan medis **tanpa dibebani biaya** perawatan dan pengobatan; namun saya juga mengerti bahwa dalam hal ini tidak akan disediakan kompensasi finansial dalam bentuk uang.

Saya telah mendapat informasi sepenuhnya dan diberikan kesempatan untuk menanyakan apa-apa yang belum diketahui.

Setelah membaca dan mengerti informasi yang diberikan, saya **menyatakan setuju** mengikuti penelitian ini.

Surabaya, ……,1998

Yang mengikuti penelitian,	Saksi,	Peneliti,
(……)	(……)	(Dr. Hendromartono,SpPD-KE)