

DISERTASI

PENGARUH RESISTENSI INSULIN TERHADAP KADAR FIBRINOGEN PLASMA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

(Studi Eksperimental Pretest-posttest Control Group Design)



KETUT SUASTIKA

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2000**

**PENGARUH RESISTENSI INSULIN
TERHADAP KADAR FIBRINOGEN PLASMA
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

(Studi Eksperimental *Pretest-posttest Control Group Design*)

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Ilmu Kedokteran
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
dan telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Rabu
Tanggal 22 Nopember 2000
pukul 10.00 WIB.

Oleh :

KETUT SUASTIKA
NIM. 099411748 D

Lembar pengesahan

**DISERTASI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 1 JUNI 2001**

Oleh

Promotor

**Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD (KE)
NIP. 130238887**

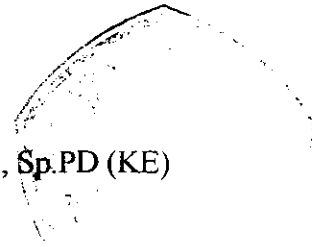
Kopromotor

**Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.
NIP. 130122377**

PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR

Promotor : Prof. Dr. H. Askandar Tjokprawiro, dr., Sp.PD (KE)

Ko-promotor : Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.



**Telah diuji pada
Tanggal: 9 Oktober 2000**

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Sri Utari Purnomo, dr.

Anggota : Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD (KE).

Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.

Prof. Dr. I Made Bakta, dr., Sp.PD (KHOM).

Prof. R. Pramonohadi Prabowo, dr., Sp.PD., Sp.JP.

Prof. Dr. H. Djanggan Sargowo, dr., Sp.JP., Sp.PD.

Dr. Harsono Notopuro, dr., Sp.PK.

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor: 8001/J03/PP/2000
Tanggal: 13 Oktober 2000**

UCAPAN TERIMAKASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Mahaesa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga pendidikan doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga ini bisa terselesaikan dengan penyusunan disertasi ini.

Pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi ini dapat terlaksana berkat bantuan, dorongan serta bimbingan berbagai pihak yang sangat berguna bagi saya. Karenanya dengan segala kerendahan hati saya menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr. Sp.PD (KE) sebagai promotor saya yang ditengah kesibukannya telah dengan penuh perhatian memberikan dorongan, bimbingan serta saran yang sangat berharga dalam penyelesaian disertasi ini.
2. Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr. sebagai kopromotor yang senantiasa mendorong, membimbing serta memberi inspirasi dan saran yang sangat bermanfaat untuk disertasi ini.
3. 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.
4. Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof.Dr. H. Muhammad Amin, dr., SpP, dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr. Sp.THT, semua asisten direktur dan seluruh staf administrasi, atas kesempatan dan segala fasilitas yang diberikan menjadi mahasiswa program doktor.

5. Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Hj. Juliati HA, dr., MS, SpPA, FIAC, dan mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. R Pitono Soeprapto, dr., SpA(K), atas segala bantuan dan dorongannya.
6. Rektor Universitas Udayana, Prof. Dr. Ketut Sukardika, dr. Sp.MK, DTM&H dan mantan Rektor Universitas Udayana Prof. Dr. Made Sutawan, Ir., yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga di Surabaya.
7. Widodo J Pujiraharjo, dr., MS, MPH, Dr.PH sebagai konsultan metodologi, yang dengan tekun dan sabar telah memberikan petunjuk dan bimbingan yang sangat berguna.
8. Para dosen program Studi Ilmu kedokteran Pascasarjana Universitas Airlangga, yaitu: Prof. Abdul Gani, SH, MS; Prof. H. Bambang Rahino S, dr.; prof. Eddy Pranowo Soedibjo, dr.; Widodo JP, dr., MS, MPH, Dr.PH; Prof. J. Glinka SVD; prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.; Prof. Amitaba, drh.; Prof. Sutandyo Wignjosubroto, SH; Dr. Suhartono Taat Putra, MS; Dr. Fuad Amsyari, dr., MPH.; Dr. Sarmanu, drh., MS; Dr. Siti Pariani, dr., Dr. Theodorus I setiawan, dr.; Dr. M Zainnudin, Drs.Apt; serta staf pengajar lainnya yang selama ini telah membimbing dan menambah wawasan yang sangat berguna.
9. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Prof. Ketut Suata, dr., Sp.MK, PhD. Dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Prof. Dr. Ketut Sukardika, dr., SpMK, DTM&H, atas kesempatan dan dorongan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor.

10. Direktur RSUP Sanglah Denpasar I Gusti Lanang Made Rudiarta, dr. MAH yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk bekerja serta memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan dan melakukan penelitian di RSUP Sanglah Denpasar.
11. Kepala Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Dalam Prof. Dr. I Made Bakta, dr., Sp.PD (KOHM) dan Kepala Divisi Endokrinologi-Metabolisme I Nengah Dwi Sutanegara, dr., Sp.PD (KE) atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor dan atas dorongan dan bimbingannya yang sangat bermanfaat sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.
12. Prof. Sri Utari Purnomo, dr.; Dr. Harsono Notopuro, dr., Sp.PK; dan Prof. Dr. AA Gde Sudewa Djelantik, dr., Sp.PK, yang telah memberikan masukan yang bermanfaat dalam penyelesaian disertasi ini.
13. Direktur Utama Laboratorium Klinik Prodia Drs. Andi Wijaya, MBA dan Kepala Cabang Laboratorium Prodia Denpasar Dra. Dwi Kusumastuti beserta semua staf atas bantuan, kemudahan dan perhatian yang sedemikian besar sehingga penelitian ini memungkinkan untuk dilakukan. Pada kesempatan ini saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya.
14. Senior Product Manager PT Ikapharmindo Putramas, Dr. Maria M Sylvia Hiutama atas sumbangan obat metformin sehingga penelitian ini memungkinkan untuk dilakukan.
15. Semua penderita serta dan rekan yang dilibatkan dalam penelitian ini atas kesediaan dan kerelaan untuk ikut berpartisipasi selama penelitian berlangsung, saya sampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

16. Semua Teman Sejawat di Lab./SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar atas kerjasama dan kerelaan hati dalam mengambil alih tugas saya selama saya mengikuti pendidikan sehingga saya mendapat kesempatan untuk melakukan penelitian ini.
17. Semua rekan paramedis dan tenaga sekretariat di Lab./SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar atas kerjasama dan bantuannya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.
18. Rekan mahasiswa Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Airlangga, khususnya Angkatan 1994, atas segala kerjasamanya.
19. Semua pihak yang belum dapat saya sebutkan namanya satu persatu disini dan telah memberikan bantuan moral maupun material sehingga disertasi ini bisa diselesaikan, saya sampaikan penghargaan yang sebesar-besarnya semoga Tuhan Yang Mahaesa membalas budi baik yang telah diberikan kepada saya.
20. Kedua orang tua saya, Ayah Ketut Sada dan almarhumah Ibu Wayan Sukragi yang dengan penuh kasih dan tanggung jawab telah membesarkan, mendidik dan selalu mendorong saya untuk mencapai cita-cita yang luhur.
21. Istriku tercinta RA Tuty Kuswardhani, dr. Sp.PD dan anak-anakku tersayang L. Oliva Saraswati Suastika dan Arresta Vitasatria Suastika yang dengan sabar dan tabah serta sepenuh hati mendampingi dan mendorong saya untuk menyelesaikan disertasi ini, saya sampaikan terimakasih dan penghargaan yang tiada taranya.

Akhir kata, semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi kita semua khususnya penderita diabetes melitus; dan semoga Tuhan Yang Mahaesa memberkati segala usaha dan jerih payah yang kita lakukan.

RINGKASAN

Seperti diketahui, DM Tipe 2 merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler aterosklerosis (PKVAS), disamping faktor risiko lainnya seperti dislipidemia, hipertensi dan merokok. Kini, fibrinogen telah ditetapkan sebagai salah satu faktor risiko PKVAS. Dari berbagai penelitian ditemukan bahwa pada penderita DM Tipe 2 ditemukan peningkatan kadar fibrinogen plasma. Namun demikian, bagaimana mekanisme peningkatan kadar fibrinogen plasma pada penderita DM Tipe 2 belum sepenuhnya terungkap.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh resistensi insulin, gula darah, dan interleukin-6 terhadap kadar fibrinogen plasma dan pengaruh gula darah terhadap kadar interleukin-6 pada penderita DM Tipe 2.

Untuk menjawab tujuan penelitian diatas telah dilakukan suatu penelitian eksperimental *pretest-posttest control group design*. Penelitian ini terdiri dari 36 penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dan 18 orang normal sebagai kontrol. Khusus untuk pembuktian pengaruh gula darah terhadap interleukin-6 dilakukan penelitian tambahan, yang terdiri dari 20 penderita DM Tipe 2 “lama”. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Diabetes Rumahsakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dari kurun waktu 1998-1999. Semua penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diamati selama 12 minggu untuk penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dan 4-12 minggu untuk penderita DM Tipe 2 “lama”. Variabel utama yang diukur pada penelitian ini adalah gula darah, HbA1c, interleukin-6, resistensi insulin dan fibrinogen. Disamping itu juga diukur beberapa variabel klinik dan laboratorik lainnya seperti: umur, jenis kelamin, lama

menderita diabetes (bagi penderita lama), indeks masa tubuh, lingkar pinggang, rasio pinggang-pinggul, tekanan darah, leukosit darah tepi, lipid plasma, peptida C serum, insulin serum dan kortisol serum.

Pada penelitian ini ditemukan hasil sebagai berikut. (1) pada awal pengamatan, dibandingkan pada orang normal, pada penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis ditemukan rerata kadar dari gula darah puasa (244.6 vs. 83.8 mg/dl), gula darah 2 jam *post prandial* (363.5 vs. 94.2 mg/dl), HbA1c (8.4 vs. 4.3 %), interleukin-6 (7.1 vs. 5.1 pg/ml), resistensi insulin (8.5 vs. 1.5) dan fibrinogen (407.0 vs. 264.3 mg/dl) lebih tinggi secara bermakna; disamping itu variabel-variabel seperti: rasio pinggang-pinggul, tekanan darah sistolik dan diastolik, trigliserida, dan insulin ditemukan lebih tinggi pada penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dibandingkan pada orang normal; (2) pada penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis ditemukan korelasi positif antara kadar fibrinogen plasma dan jenis kelamin ($R=0.376$, $p=0.007$), kolesterol total ($R=0.466$, $p=0.006$), kolesterol-LDL ($R=0.365$, $p=0.031$), gula darah puasa ($R=0.430$, $p=0.009$), interleukin-6 ($R=0.759$, $p=0.001$), dan resistensi insulin ($R=0.543$, $p=0.001$); (3) pada subkelompok 9 penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dengan kendali gula darah baik ($HbA1c < 6\%$) ditemukan pengaruh Δ resistensi insulin terhadap Δ kadar fibrinogen plasma ($R=0.750$, $R^2=0.563$, $Beta=0.750$, $p=0.020$); (4) pada subkelompok 12 penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dengan resistensi “rendah” dan kadar interleukin normal, ditemukan pengaruh Δ gula darah puasa terhadap Δ kadar fibrinogen plasma ($R=0.600$, $R^2=0.360$, $Beta=0.600$, $p=0.039$), sedangkan tidak ditemukan pengaruh Δ HbA1c terhadap Δ kadar fibrinogen plasma ($R=0.185$, $R^2=0.034$, $Beta=0.185$, $p=0.564$); (5) a. pada 36 penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis tidak ditemukan pengaruh Δ gula darah puasa terhadap Δ kadar interleukin-

6 ($R=0.328$, $R^2= 0.108$, $Beta=0.328$, $p=0.051$) dan pengaruh Δ HbA1c terhadap Δ kadar interleukin-6 ($R=0.162$, $R^2= 0.026$, $Beta=0.162$, $p=0.346$); b. pada 20 penderita DM Tipe 2 “lama” ditemukan pengaruh Δ gula darah puasa terhadap Δ kadar interleukin-6 ($R=0.847$, $R^2= 0.718$, $Beta=0.847$, $p=0.001$), dan pengaruh Δ HbA1c terhadap Δ kadar interleukin-6 ($R=0.693$, $R^2= 0.481$, $Beta=0.693$, $p=0.001$); dan c. pada 56 penderita DM Tipe 2 secara keseluruhan (DM Tipe 2 baru terdiagnosis dan “lama”) ditemukan pengaruh Δ gula darah puasa terhadap Δ kadar interleukin-6 ($R=0.565$, $R^2= 0.319$, $Beta=0.565$, $p=0.001$), dan pengaruh Δ HbA1c terhadap Δ kadar interleukin-6 ($R=0.316$, $R^2= 0.100$, $Beta=0.316$, $p=0.018$); (6) pada subkelompok 12 penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis dengan resistensi insulin “rendah” ditemukan pengaruh Δ interleukin-6 terhadap Δ kadar fibrinogen plasma ($R=0.716$, $R^2= 0.513$, $Beta=0.716$ dan $p=0.009$).

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa: (1) pada penderita DM Tipe 2 baru terdiagnosis disamping kadar gula darah dan HbA1c, ditemukan kadar interleukin-6 serum, resistensi insulin, dan kadar fibrinogen plasma yang lebih tinggi dari pada orang normal; (2) dapat dibuktikan bahwa resistensi insulin, gula darah puasa dan interleukin-6 berpengaruh terhadap tingginya kadar fibrinogen plasma; (3) tampaknya efek utama gula darah bukan diperantarai oleh resistensi insulin, interleukin-6 dan glikasi fibrinogen; (4) juga terbukti pengaruh gula darah puasa dan HbA1c terhadap kadar interleukin-6 serum.

Dari hasil penelitian ini disarankan bahwa: (1) kadar fibrinogen perlu diperiksa pada penderita DM Tipe 2 mengingat kadarnya sering meningkat dan fibrinogen merupakan faktor risiko bebas dari penyakit kardiovaskuler; (2) dalam pengelolaan penderita DM Tipe 2 diperlukan obat hipoglikemik dengan efek memperbaiki resistensi insulin yang adekuat; (3) untuk menghindari komplikasi diabetes sedini mungkin

hendaknya gula darah diturunkan sesegera mungkin untuk menuju ke kadar gula darah mendekati normal; dan saatnya dibuat langkah pengelolaan diabetes berdasarkan tingginya gula darah dan ada-tidaknya komplikasi serta adanya faktor risiko penyakit kardiovaskuler lainnya, seperti halnya pada pengelolaan dislipidemia.

Kata kunci: gula darah, HbA1c, interleukin-6, resistensi insulin, fibrinogen

ABSTRACT

Fibrinogen is one of the important diabetes associating independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Although hyperfibrinogenemia among Type 2 DM patients was established, the mechanism of the increasing fibrinogen level among Type 2 DM patients has not yet been completely explained.

The objective of this study is to evaluate the effect of insulin resistance, blood glucose, and interleukin-6 on plasma fibrinogen level; and the effect of blood glucose on serum interleukin-6 level

To answer the purpose an experimental pretest-posttest control group design study on 36 newly diagnosed Type 2 DM patients and 18 control normal subjects had been conducted. Additional 20 well known Type 2 DM patients was included in this study to prove the effect of blood glucose on serum interleukin-6 level. The study was held at Diabetes Outpatients Clinic, Sanglah General Hospital since 1998-1999. All subjects were observed for 12 weeks among newly diagnosed Type 2 DM and for 4-12 weeks among well known Type 2 DM. The main variables were measured in this study were blood glucose, HbA1c, interleukin-6, insulin resistance and plasma fibrinogen.

Results of this study were as follows: (1) among newly diagnosed Type 2 DM patient, the mean of fasting blood glucose, 2 hour post prandial blood glucose, HbA1c, interleukin-6, insulin resistance and fibrinogen level were found higher significantly than those in normal subjects; (2) among newly diagnosis Type 2 DM patients, there were positive correlation between plasma fibrinogen level and sex, total cholesterol, LDL-cholesterol, fasting blood glucose, serum interleukin-6; (3) among Type 2 DM patients,

there was effect of insulin resistance ($R^2= 0.563$, $p=0.020$), fasting blood glucose ($R^2= 0.360$, $p=0.039$), not Δ HbA1c, and serum interleukin-6 ($R^2=0.513$, $p=0.009$) on plasma fibrinogen level; and was effect of fasting blood glucose ($R^2=0.319$, $p=0.001$) and HbA1c level ($R^2=0.100$, $p=0.018$) on serum interleukin-6 level.

Of this study could be concluded that among Type 2 DM, effect of insulin resistance, fasting blood glucose and serum interleukin-6 level on plasma fibrinogen level; and effect of fasting blood glucose and HbA1c on serum interleukin-6 level were proved. Effect of fasting blood glucose on plasma fibrinogen was seen without mediated by insulin resistance and interleukin-6.

Of the results of this study we suggest that fibrinogen, a independent risk factor of atherosclerotic cardiovascular disease, is necessary measured because its level frequently increase among Type 2 DM patients; and hypoglycemic agent with adequate improve insulin resistance is needed in management the diabetic patients because actually insulin resistance has many undesired clinical implications.

Key words: blood glucose, HbA1c, interleukin-6, insulin resistance, fibrinogen