

Perubahan Kendali Glikemik dan *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe-2 yang Berpuasa Ramadhan di RSUPN Cipto Mangunkusumo

Khomimah¹, Sarwono Waspadji², Em Yunir², Murdani Abdullah³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Metabolik dan Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyandang diabetes melitus (DM) mempunyai risiko tinggi mengalami penyakit kardiovaskular (PKV), yang progresivitasnya dipercepat oleh penurunan kapasitas fibrinolisis. Penyandang DM yang berpuasa Ramadhan mengalami berbagai perubahan yang dapat memengaruhi kendali glikemik dan status fibrinolisisnya. Penelitian ini bertujuan mengetahui penurunan fruktosamin dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).

Metode. Penelitian dikerjakan dengan metode kuasi eksperimental *one group design self control study* pada penyandang DM tipe-2 yang berpuasa Ramadhan dan berusia 40-60 tahun.

Hasil. Penelitian ini menunjukkan sebagian besar subjek memiliki 3 faktor risiko PKV dan dengan kendali glikemik yang jelek sebelum puasa Ramadhan. Terdapat penurunan yang bermakna pada glukosa puasa plasma, tetapi tidak bermakna pada glukosa darah 2 jam setelah makan. Tidak terdapat perbedaan asupan kalori pada 18 subjek yang dianalisis. Tidak didapatkan penurunan yang bermakna pada fruktosamin serum maupun PAI-1 plasma. Kendali glikemik yang dicapai sebelum dan asupan kalori selama berpuasa Ramadhan kemungkinan merupakan faktor yang memengaruhi penurunan fruktosamin. Selain glukosa darah, faktor yang memengaruhi kadar PAI-1 plasma di antaranya adalah insulin plasma, angiotensin II, faktor pertumbuhan dan inflamasi, yang tidak diukur dalam penelitian ini.

Simpulan. Tidak terdapat penurunan kadar fruktosamin serum sesudah berpuasa Ramadhan lebih dari sama dengan 21 hari pada penyandang DM tipe-2. Tidak terdapat penurunan kadar *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) plasma sesudah berpuasa Ramadhan lebih dari sama dengan 21 hari pada penyandang DM tipe-2.

Kata Kunci. Diabetes melitus, fruktosamin, *plasminogen activator inhibitor-1*, puasa Ramadhan.

PENDAHULUAN

Gangguan metabolik yang terjadi pada DM meliputi hiperglikemia kronik, dislipidemia, dan resistensi insulin yang secara bersamaan menyebabkan disfungsi arteri sehingga rentan terjadi aterosklerosis. Kondisi tersebut menyebabkan penyandang DM berisiko tinggi mengalami gangguan aterotrombotik pada pembuluh koroner, otak, dan cabang arteri perifer. Progresivitas PKV pada penyandang DM tipe-2 dipercepat oleh kapasitas fibrinolisis yang turun yang ditandai dengan peningkatan PAI-1 plasma. Penyebab peningkatan PAI-1 plasma adalah multifaktorial, antara lain stimulasi glukosa dan insulin, sedangkan kendali glikemik (fruktosamin) dipengaruhi oleh asupan kalori, aktivitas, dan ketepatan dan ketaatan

penggunaan OAD.¹⁻⁵

Penyandang DM tipe-2 yang berpuasa Ramadhan cukup banyak. Mereka akan mengalami berbagai perubahan (polamakan dan obat) yang dapat memengaruhi kendali glikemik dan status fibrinolisisnya, oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui perubahan kendali glikemik dan status fibrinolisisnya. Fruktosamin merupakan parameter kendali glikemik periode 2-3 minggu dan dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi. Belum ada penelitian yang mengevaluasi perubahan fruktosamin pada penyandang DM tipe-2 yang masuk dalam risiko sedang-tinggi berpuasa Ramadhan. PAI-1 merupakan salah satu parameter status fibrinolisis dan beberapa studi menunjukkan hubungannya dengan

PKV / SKA. Belum banyak studi yang menggunakan PAI-1 untuk mengevaluasi perubahan yang terjadi selama puasa Ramadhan pada penyandang DM tipe-2. Penelitian ini bertujuan mendapatkan data perubahan kadar fruktosamin dan *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* sesudah berpuasa Ramadhan ≥ 21 hari pada penyandang DM tipe-2.⁶⁻¹³

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental two groups before and after*. Penelitian dilakukan di Poliklinik Diabetes RSUP-CM Jakarta antara bulan Juli sampai dengan Agustus 2012, selama bulan puasa Ramadhan 1434 H/2012. Populasi target adalah penyandang DM tipe-2. Populasi terjangkau adalah semua penyandang DM tipe-2 yang berobat ke poliklinik Diabetes RSUP-CM Jakarta. Subjek penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah penyandang DM tipe-2 sesuai dengan kriteria Konsensus PERKENI yang berpuasa Ramadhan dan memenuhi kriteria Jenis kelamin pria usia 40-60 tahun dan wanita usia 40-60 tahun yang sudah menopause, menjalankan ibadah puasa Ramadhan 1433 H/2012, menandatangani surat persetujuan ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat hipoglikemia berulang dan atau *unawareness*, gagal ginjal terminal yang mengharuskan dialisis rutin atau cangkok ginjal, gagal hati kronik dekomposisi atau sirosis hepatitis, sedang mengalami penyakit atau komplikasi diabetes akut yang serius, seperti angina pectoris tidak stabil, hipertensi yang tidak terkontrol atau infeksi berat, riwayat ketoasidosis dalam 3 bulan terakhir, pasien dalam pengobatan kortikosteroid atau menggunakan kontrasepsi hormonal dalam 6 bulan terakhir, pasien dengan aktivitas fisik berat (buruh, atlet), menderita penyakit keganasan, penyakit autoimun (SLE, penyakit Graves), perokok.

Metode pengambilan sampel yang memenuhi validitas seleksi dilakukan secara konsekutif. Kunjungan dilakukan selama 2 kali, yakni pada satu minggu terakhir sebelum puasa Ramadhan dan kunjungan kedua yaitu minggu keempat (hari ke 21 atau lebih) puasa Ramadhan. Pada kunjungan pertama: pengambilan data demografik pasien, pemeriksaan jasmani dan pemeriksaan penunjang laboratorium (darah perifer lengkap, ureum, kreatinin, klirens kreatinin hitung, SGPT, natrium, kalium dan klorida

plasma, glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam post prandial, kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol HDL, fruktosamin, albumin, dan kadar *plasminogen activator-1 inhibitor [PAI-1]* plasma), pemeriksaan EKG dan rontgen thorax *postero-anterior*. Pemantauan kadar glukosa darah dilakukan secara mandiri setiap sebelum berbuka puasa, 2 jam, setelah berbuka puasa, sebelum sahur dan 2 jam setelah sahur pada akhir minggu ke 1, ke 2, ke 3. Jika terjadi hipoglikemia pasien harus memeriksakan kadar glukosa darah sesaat sebelum membatalkan puasanya. Pada kunjungan kedua dilakukan pemeriksaan jasmani, pemeriksaan penunjang laboratorium berupa glukosa darah sebelum buka puasa dan glukosa darah 2 jam sesudah buka puasa, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol HDL, fruktosamin, dan kadar *plasminogen activator-1 inhibitor (PAI-1)* plasma.

Data diolah dengan menggunakan program *SPSS version for 11 Windows*. Perbedaan nilai rerata sebelum dan sesudah puasa Ramadhan, dianalisis dengan uji beda berpasangan. Data kontinu terdistribusi normal dibandingkan dengan uji *student's t*, sedangkan yang tidak terdistribusi normal dibandingkan dengan uji *Mann-Whitney* atau *Kruskal Wallis*. Dilakukan juga analisis bivariat dengan *chi square test*, jika $p < 0,2$ dilanjutkan dengan uji regresi logistik. Analisis statistik digunakan dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan (*confidence interval*) 95 %.

HASIL

Isu pada penyandang diabetes yang akan berpuasa Ramadhan antara lain keamanan dan kemungkinan peningkatan kejadian komplikasi diabetes, terutama mereka dengan kendali glukosa darah yang buruk. Di sisi lain, penyandang diabetes merasa tidak ada ancaman dengan berpuasa Ramadhan. Berbagai parameter yang dipakai pada penelitian mengenai puasa Ramadhan pada penyandang diabetes juga memberikan hasil yang beragam.

Penelitian berlangsung pada bulan Juli hingga Agustus 2012. Dari 38 subjek penelitian, 37 subjek penelitian berhasil menjalankan puasa di bulan Ramadhan selama ≥ 21 hari dan satu orang batal puasa karena sakit. Sebanyak 37 sampel berhasil didapatkan dan dianalisis. Karakteristik dasar subjek penelitian dan data konsumsi obat disajikan pada tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Data karakteristik dasar subjek penelitian (N = 37)

Variabel	N	%
Usia (tahun)		53,00 (3,89)
40-50	9	24,3
> 50-60	28	75,7
Jenis Kelamin		
Laki-laki	11	30
Perempuan	26	70
Lama diabetes (tahun)	9,16	(5,85)
≥ 10	18	48,6
< 10	19	51,4
Obesitas (IMT ≥ 25 kg/m ²)		
Ya	23	62,2
Tidak	14	37,8
Obesitas sentral		
Ya	30	81
Tidak	7	19
HbA _{1c} (%)	8,52	(2,12)
≥ 8	23	62,2
< 8	14	37,8
Fruktosamin (umol/L)		
≥ 375	13	35,1
< 375	24	64,9
Komorbid dan komplikasi		
Hipertensi	29	78,37
Dislipidemia	36	97,29
Komplikasi makrovaskular	8	21,6
Komplikasi mikrovaskular	11	29,7

Tabel 2. Data konsumsi obat

Nama Obat	N	%
Tatalaksana diabetes		
Diet	1	2,70
Obat antidiabetik oral (OAD)	17	45,90
Kombinasi insulin dan OAD	12	32,40
Insulin saja	7	18,90
Obat anti hipertensi	25	67,56
ACE inhibitor	9	31,03
ARB	9	31,03
CCB	5	17,24
Penyekat beta	2	6,89
Antiagregasi platelet	11	29,73
Obat penurun kolesterol	26	72,22
Statin	24	59,46
Fibrat	3	8,33

Pada tabel 3 dapat dilihat perubahan variabel tergantung dan variabel bebas yang diamati selama puasa Ramadhan. Pada tabel 3 juga tampak perubahan asupan kalori, karbohidrat, protein dan lemak pada 18 (48,6 %) dari 37 subjek penelitian yang berhasil dianalisis.

Data adalah rerata (SB) untuk variabel yang terdistribusi normal atau median (min – maks) untuk variabel yang terdistribusi tidak normal. M-1R: minggu terakhir sebelum Ramadhan ; M4R: minggu keempat Ramadhan

Tabel 3. Perbedaan rerata atau median variabel penelitian setelah berpuasa ≥ 21 hari

Variabel	M-1R	M4R	P
Berat Badan (kg)	65,38 (12,30)	63,64 (12,02)	0,000*
Indeks massa tubuh (kg/m ²)	26,79 (3,74)	26,08 (3,63)	0,000*
Lingkar pinggang (cm)	90,58 (10,74)	89,01 (9,37)	0,172
Laki-laki	93,45 (12,49)	90,45 (11,91)	0,037*
Perempuan	89,36 (9,92)	88,40 (8,27)	0,530
TD sistolik (mmHg)	129,19 (14,93)	127,51 (14,00)	0,524
TD diastolik (mmHg)	80,00 (50 – 90)	76,00 (60 – 90)	0,856
Glukosa darah puasa (mg/dL)	137,00 (70 – 390)	120,00 (69 – 271)	0,010*
Glukosa darah 2 jam PP (mg/dL)	206,36 (101,60)	157,84 (95,06)	0,301
Kolesterol total (mg/dL)	191,43 (48,47)	191,86 (42,55)	0,925
Kolesterol HDL (mg/dL)	47,59 (14,06)	47,03 (10,68)	0,053
Kolesterol LDL (mg/dL)	121,84 (40,91)	110,92 (33,01)	0,040*
Tiglisierida (mg/dL)	164,60 (113,40)	157,84 (95,06)	0,577
Fruktosamin (umol/mL)	327,00 (228 – 611)	325,00 (228 – 601)	0,109
PAI-1 antigen (ng/mL)	17,22 (8,22)	17,79 (9,39)	0,689
Klirens kreatinin (mL/min/1.73m ²)	93,02 (33,38)	91,75 (31,45)	0,471
Albumin serum (g/dL)	4,37 (0,22)	4,48 (0,19)	0,003*
Asupan energi (kkal/hari)	1484,07 (412,53)	1302,46 (322,64)	0,206
Asupan karbohidrat (g/hari)	198,84 (52,24)	184,12 (47,22)	0,364
Asupan protein (g/hari)	49,58 (14,84)	40,98 (11,57)	0,129
Asupan lemak (g/hari)	57,44 (31,20)	47,77 (20,21)	0,321

Pada tabel 4, baik pada satu minggu terakhir sebelum dan minggu keempat puasa Ramadhan terdapat perbedaan jumlah penyandang DM tipe-2 yang tetap “tidak terkontrol” (kadar fruktosamin ≥ 317 umol/mL) sebanyak 18 orang dan yang tetap “terkontrol” (kadar fruktosamin < 317 umol/mL) sebanyak 14 orang namun perbedaan tersebut tidak bermakna.

Tabel 4. Perubahan kendali glikemik setelah berpuasa ramadhan ≥ 21 hari

	Kendali glikemik M4R		Total N (%)
	Tidak terkontrol N (%)	Terkontrol N (%)	
Fruktosamin M-1R			
≥ 317 umol/mL	18 (85,7)	3 (14,3)	21 (100)
< 317 umol/mL	2 (12,50)	14 (87,50)	16 (100)
Total	20 (54,0)	17 (46,0)	37 (100)

p 1,00 M-1R: minggu terakhir sebelum Ramadhan; M4R: minggu keempat Ramadhan

Pada analisis bivariat perubahan kadar fruktosamin serum selama berpuasa Ramadhan berdasarkan variabel yang dapat memengaruhi perubahan fruktosamin menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (tabel 5).

Pada tabel 6 tampak beda rerata kadar berbagai variabel terhadap kendali glikemik (kadar fruktosamin). Pada kelompok

yang “terkontrol” dibandingkan dengan yang “tidak terkontrol” tampak bahwa rerata BB, IMT, LP, TD diastolik, asupan lemak, dan kolesterol LDL menunjukkan kecenderungan lebih tinggi meskipun perbedaan ini tidak bermakna.

Tabel 5. Analisis bivariat perubahan kadar fruktosamin plasma.^{§§}

Variabel [§]	Perubahan Kadar Fruktosamin Serum		OR, IK	p
	Turun n (%)	Tetap/Tidak turun n (%)		
Lama menyandang DM				
≥ 10 tahun	8 (44,4)	10 (55,6)	0,286	0,099
< 10 tahun	14 (73,7)	5 (26,3)	(0,072 – 1,137)	
Penurunan BB ^{§§}				
≥ 4 kg	2 (40,0)	3 (60,0)	0,431	0,628
< 4 kg	17 (60,7)	11 (39,3)	(0,062 – 3,012)	
IMT				
≥ 25 kg/m ²	13 (56,5)	10 (43,5)	0,722	0,738
< 25 kg/m ²	9 (64,3)	5 (35,7)	(0,184 – ,840)	
GD puasa				
≥ 100 mg/dL	18 (58,1)	13 (41,9)	0,692	1,000
< 100 mg/dL	4 (66,7)	2 (33,3)	(0,110 – 4,364)	
GD 2 jam PP				
≥ 140 mg/dL	17 (65,4)	9 (34,6)	2,267	0,222
< 140 mg/dL	5 (45,5)	6 (54,5)	(0,539 – 9,526)	
HbA1C				
$\geq 8\%$	10 (55,6)	8 (44,4)	0,729	0,446
$< 8\%$	12 (63,2)	7 (36,8)	(0,195 – 2,720)	

[§]Variabel diperiksa sebelum puasa Ramadhan ^{§§}Subjek dengan penurunan berat badan (BB)

Tabel 6. Beda rerata variabel penelitian terhadap kendali glikemik*

Variabel	Tidak terkontrol	Terkontrol	p
Usia (tahun)	52,67 (3,92)	53,44 (3,95)	0,558
Lama DM (tahun)	10,24	7,75 (5,81)	0,183
Berat Badan (kg)	63,86	67,37 (11,30)	0,397
IMT (kg/m ²)	25,75 (3,82)	28,053 (3,15)	0,059
LP Laki-laki (cm)	91,84 (13,32)	97,77 (10,98)	0,512
LP perempuan (cm)	87,91 (6,91)	90,82 (12,35)	0,465
TD sistolik (mmHg)	130,00 (14,05)	128,13 (16,42)	0,711
TD diastolik (mmHg)	73,57 (9,37)	79,06 (9,349)	0,086
Asupan Kalori (kkal)	1523,76 (510,31)	1302,50 (270,92)	0,662
Asupan Karbohidrat (g/hari)	214,16 (66,65)	178,69 (12,64)	0,171
Asupan Lemak (g/hari)	55,56 (36,91)	59,79 (24,52)	0,785
Asupan Protein (g/hari)	48,17 (15,48)	51,34 (14,89)	0,666
GD puasa (mg/dL)	184,10 (87,90)	125,06 (27,02)	0,014
GD 2 jam PP (mg/dL)	252,05 (108,95)	146,38 (46,79)	0,001
Kolesterol Total (mg/dL)	191,57 (47,42)	191,25 (51,38)	0,321
Kolesterol LDL (mg/dL)	120,48 (36,64)	123,63 (47,1)	0,820
Kol. HDL (laki-laki) (mg/dL)	47,63 (18,13)	36,00 (9,64)	0,329
Kol HDL (perempuan) (mg/dL)	48,85	49,00 (11,01)	0,977
Trigliserida (mg/dL)	174,38	151,75 (61,19)	0,555
Ureum (mg/dL)	29,71	26,00 (7,48)	0,346
Kreatinin (mg/dL)	0,99	0,81 (0,27)	0,398
Klirens kreatinin	91,69	94,77 (26,55)	0,786
Albumin (mg/dL)	4,36	4,38 (0,18)	0,780

*Terkontrol jika kadar fruktosamin < 317 umol/L

Tabel 7 menunjukkan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada analisis bivariat variabel-variabel penelitian terhadap perubahan kadar PAI-1 plasma, namun terdapat 6 variabel yang memiliki tingkat kemaknaan kurang dari 0,25 yaitu usia, jenis kelamin, lama DM, fruktosamin, kolesterol LDL, dan trigliserida.

Tabel 7. Analisis bivariat perubahan kadar pai-1 plasma selama berpuasa ramadhan \geq 21 hari.

Variabel ⁵	Perubahan Kadar PAI-1 Plasma		OR, IK	p
	Turun	Tetap/Tidak turun		
	n (%)	n (%)		
Usia 40 – 49	2 (22,2)	7 (77,8)	0,25	0,137
\geq 50	15 (53,6)	13 (46,4)	(0,04 – 1,41)	
Jenis kelamin				
laki-laki	3 (27,3)	8 (72,7)	0,32	0,169
perempuan	14 (53,8)	12 (46,2)	(0,07 – 1,50)	
Lama menyandang DM				
\geq 10 tahun	6 (33,3)	12 (66,7)	0,69	0,134
< 10 tahun	11 (57,9)	8 (42,1)	(0,10 – 1,39)	
Penurunan BB ⁵⁵				
\geq 4 kg	1 (20,0)	4 (80,0)	4,00	0,346
< 4 kg	14 (50,0)	14 (50,0)	(0,40 – 40,42)	
IMT				
\geq 25 kg/m ²	10 (43,5)	13 (56,5)	0,87	0,699
< 25 kg/m ²	7 (50,0)	7 (50,0)	(0,43 – 1,75)	
Obesitas sentral				
Ya	15 (50)	15 (50)	2,50	0,306
Tidak	2 (28,6)	5 (71,4)	(0,42 – 14,96)	
GD puasa				
\geq 100 mg/dL	15 (48,4)	16 (51,6)	1,45	0,667
< 100 mg/dL	2 (33,3)	4 (66,7)	(0,44 – 4,77)	
GD 2 jam PP				
\geq 140 mg/dL	13 (50,0)	13 (50,0)	1,38	0,495
< 140 mg/dL	4 (36,4)	7 (63,6)	(0,58 – 3,29)	
Fruktosamin serum				
\geq 317 umol/L	12 (57,1)	9 (42,9)	2,93	0,117
< 317 umol/L	5 (31,3)	11 (69,7)	(0,75 – 11,49)	
Kol. Total				
\geq 200 mg/dL	6 (37,5)	10 (62,5)	0,545	0,368
< 200 mg/dL	11 (52,4)	10 (47,6)	(0,145 – 2,054)	
Kol. LDL				
\geq 100 mg/dL	9 (37,5)	15 (62,5)	0,61	0,161
< 100 mg/dL	8 (61,5)	5 (38,5)	(0,31 – 1,19)	
Kol. HDL				
Rendah	9 (42,9)	12 (57,1)	0,75	0,666
Normal / Tinggi	8 (50)	8 (50)	(0,20 – 2,77)	
Serum trigliserida				
\geq 150 mg/dL	5 (31,3)	11 (68,8)	0,55	0,117
< 150 mg/dL	12 (57,1)	9 (42,9)	(0,24 – 1,25)	
Antiplatelet				
Ya	5 (45,5)	6 (54,5)	0,972	1,000
tidak	12 (46,2)	14 (53,8)	(0,236 – 4,00)	
Penghambat ACE, ARB				
Ya	6 (42,9)	8 (57,1)	0,818	1,000
Tidak	11 (47,8)	12 (52,2)	(0,215 – 3,118)	

⁵ Variabel diperiksa sebelum puasa Ramadhan.⁵⁵ Subjek yang mengalami penurunan berat badan Tabel 12 menunjukkan rerata selisih kadar PAI-1 plasma berdasarkan subkelompok variabel. Pada tabel tersebut pada subkelompok variabel trigliserida pada cut-off point 150 mg/dL selama berpuasa Ramadhan menunjukkan perbedaan bermakna.

Tabel 8. Selisih kadar pai-1 plasma berdasarkan variabel bebas setelah berpuasa ramadhan \geq 21 hari

Variabel	N (%)	Renata	Min – Maks	p
Usia				
40 – 49	9	2,89	(-) 3,59 – 9,73	0,356
\geq 50	28	-,179	(-) 4,07 – 10,20	
Jenis kelamin				
laki-laki	11	3,00	(-) 9,00 – 17,00	0,266
perempuan	26	-0,46	(-) 17,00 – 25,00	
Lama menyandang diabetes				
\geq 10 tahun	18	2,44	(-)11,00 – 25,00	0,198
< 10 tahun	19	-1,21	(-)17,00 – 16,00	
IMT				
\geq 25 kg/m ²	23	1,22	(-) 17,00 – 25,00	0,561
< 25 kg/m ²	14	-0,50	(-) 11,00 – 16,00	
Obesitas sentral				
Ya	30	0,43	(-) 17,00 – 25,00	0,846
Tidak	7	1,14	(-) 11,00 – 7,00	
GD puasa				
\geq 100 mg/dL	31	0,29	(-) 17,00 – 25,00	0,660
< 100 mg/dL	6	2,00	(-) 9,00 – 16,00	
GD 2 jam PP				
\geq 140 mg/dL	26	-0,96	(-) 17,00 – 25,00	0,095
< 140 mg/dL	11	4,18	(-) 9,00 – 17,00	
Fruktosamin serum				
\geq 317 umol/L	21	-1,62	(-) 17,00 – 17,00	0,074
< 317 umol/L	16	3,44	(-) 14,00 – 25,00	
Kol. Total	1			
\geq 200 mg/dL	16	1,06	(-) 17,00 – 16,00	0,533
< 200 mg/dL	21	0,19	(-) 14,00 – 25,00	
Trigliserida				
\geq 150 mg/dL	16	3,81	(-) 17,00 – 25,00	0,042*
< 150 mg/dL	21	-1,90	(-) 14,00 – 12,00	
Kol. LDL				
\geq 100 mg/dL	24	0,54	(-) 17,00 – 16,00	0,790
< 100 mg/dL	13	0,62	(-) 9,00 – 25,00	
Kol HDL				
Rendah	21	2,05	(-) 17,00 – 25,00	0,233
Normal / Tinggi	16	-1,38	(-) 14,00 – 12,00	
Antiplatelet				
Ya	11	3,82	(-) 0,48 – 11,16	0,071
tidak	25	-1,52	(-) 1,007 – 11,683	
Penghambat ACE dan ARB				
Ya	14	2,43	(-) 1,833 – 9,42	0,180
Tidak	22	-1,36	(-) 2,502 – 10,09	

Tabel 9, Jumlah subjek yang mengalami perubahan kadar PAI-1 plasma berdasarkan perubahan kendali glikemik, tampak tidak ada perbedaan bermakna di antara keempat subkelompok kendali glikemik.

Tabel 9. Perubahan kendali glikemik terhadap perubahan PAI-1 Perubahan PAI-1

Kendali glikemik*	Turun	Tidak turun / tetap	Total
Tetap Tidak terkontrol	11	7	18
Menjadi terkontrol	1	2	3
Menjadi tidak terkontrol	0	2	2
Tetap terkontrol	5	9	14
	17	20	37

p 0,241; *terkendali: fruktosamin < 317 umol / mL

Pada tabel 10 tampak pada kelompok “tidak terkendali” terjadi penurunan kadar PAI-1 plasma minggu keempat dibandingkan dengan satu minggu terakhir sebelum Ramadhan, sebaliknya pada kelompok “terkendali” justru terjadi peningkatan, meskipun perubahan tersebut tidak bermakna.

Tabel 10. Rerata kadar PAI-1 plasma berdasarkan kendali glikemik

Kendali glikemik*	Perubahan kadar PAI-1 plasma		p
	M-1R	M4R	
Tetap tidak terkendali	19,36 (9,23)	17,37 (6,857)	0,276
Tetap terkendali	16,53 (7,30)	19,97 (12,85)	0,214

*Terkendali glikemik jika fruktosamin <317 umol/L M-1R: minggu terakhir sebelum Ramadhan, M4R minggu keempat Ramadhan

Tabel 11 menunjukkan analisis multivariat perubahan kadar PAI-1 plasma berdasarkan variabel usia, jenis kelamin, lama menyandang diabetes, fruktosamin serum, kolesterol LDL, dan trigliserida.

Tabel 11. Analisis multivariat regresi logistik

Variabel [§]	B	p	95% C.I. for EXP(B)	
			Lower	Upper
Lama DM	1,391	0,188	0,506	31.875
Konsentrasi trigliserida	1,700	0,072	0,858	34.942
Konsentrasi serum fruktosamin	-2,160	0,037	0,015	.881
Konsentrasi kolesterol LDL	,823	0,375	0,370	14.003
Jenis kelamin	-1,325	0,247	0,028	2.505
Umur	-1,355	0,234	0,028	2.408
Constant	- 0,700	0,535		

[§]Lama DM (< 10 tahun); Konsentrasi trigliserida (< 150 mg/dL); Konsentrasi serum fruktosamin (< 317 umol/L; Konsentrasi kolesterol LDL (< 100 mg/dL); Jenis kelamin (laki-laki); Umur (40-49 tahun)

Tabel 12. Perubahan variabel penelitian berdasarkan penurunan BB[§] Selama Berpuasa Ramadhan ≥ 21 Hari^{§§}

Variabel	M-1 Puasa Ramadhan	M+4 Puasa Ramadhan	p
PAI-1			
≥ 4 kg	11,20 (10 – 24)	17,10 (11 – 27)	0,104
< 4 kg	16, 60 (3 – 44)	16,00 (7 – 57)	0, 864
Fruktosamin			
≥ 4 kg	327, 00 (238 – 416)	318, 00 (234 – 480)	0,225
< 4 kg	323, 00 (228 – 611)	319, 50 (228 – 601)	0, 081
GDN			
≥ 4 kg	98, 00 (89 – 140)	109,00 (94 – 167)	0,345
< 4 kg	140, 50 (70 – 390)	125,00 (69 – 271)	0,009*
GD 2 Jam PP			
≥ 4 kg	137,00 (99 – 223)	180,00 (35 – 450)	0,345
< 4 kg	140,00 (120 – 235)	152,50 (70 – 407)	0,380
Kol. LDL			
≥ 4 kg	91,20 (19,38)	83,20 (16,69)	0,260
< 4 kg	128,21 (42,82)	116,86 (34,82)	0,013*
Trigliserida			
≥ 4 kg	121,80 (60,97)	153,20 (48,84)	0,396
< 4 kg	177,68 (124,79)	155,82 (96,31)	0,118

Variabel	M-1 Puasa Ramadhan	M+4 Puasa Ramadhan	p
Kol. Total			
≥ 4 kg	161,60 (24,33)	158,80 (15,21)	0,594
< 4 kg	198,89 (51,00)	197,82 (46,00)	0,840
Kol. HDL			
≥ 4 kg	54,00 (12,63)	47,80 (10,83)	0,006*
< 4 kg	46,86 (14,00)	46,64 (10,53)	0,889

[§]penurunan BB ≥ 4 kg vs. < 4kg; ^{§§} analisis terbatas pada subjek yang mengalami penurunan BB (N = 35); * bermakna

Pada tabel 12 tampak bahwa kelompok dengan penurunan BB ≥ 4 kg selama berpuasa Ramadhan menunjukkan peningkatan median konsentrasi PAI-1 selama berpuasa Ramadhan, sedangkan pada kelompok dengan penurunan BB < 4 kg terjadi penurunan konsentrasi median PAI-1 plasma meskipun tidak bermakna. Median konsentrasi fruktosamin selama berpuasa Ramadhan mengalami penurunan baik pada kelompok dengan penurunan BB ≥ 4 kg maupun < 4 kg, meskipun penurunan tersebut tidak bermakna.

Pada tabel 12 juga tampak bahwa kelompok dengan penurunan BB < 4 kg selama berpuasa Ramadhan terjadi penurunan glukosa darah puasa secara bermakna sedangkan pada kelompok dengan penurunan BB ≥ 4 kg terjadi peningkatan glukosa darah puasa meskipun tidak bermakna. Rerata kolesterol LDL pada kelompok penurunan BB ≥ 4 kg lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dengan penurunan BB < 4 kg. Penurunan rerata kolesterol LDL terjadi baik pada kelompok dengan penurunan BB < 4 kg (p 0,013) maupun kelompok penurunan BB ≥ 4 kg (p 0,260). Penurunan kolesterol HDL yang bermakna ditemukan pada kelompok dengan penurunan BB ≥ 4 kg.

DISKUSI

Subjek penelitian yang dilibatkan pada penelitian ini adalah penyandang DM tipe-2 yang akan menjalankan puasa selama bulan Ramadhan dan berusia 40 sampai dengan 60 tahun. Pemilihan wanita yang sudah mengalami menopause untuk memastikan subjek dapat berpuasa selama lebih dari atau sama dengan 21 hari. Hal tersebut kemungkinan memengaruhi persentase subjek yang berusia lebih dari 50 tahun. Sebagian besar subjek memiliki kadar HbA_{1c} lebih dari atau sama dengan 8 %, obes, dan obesitas sentral. Data tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian kendali tatalaksana DM belum mencapai target yang diharapkan. Sebagian subjek telah menyandang DM tipe-2 lebih dari 10 tahun dan memiliki minimal 3 faktor risiko kejadian kardiovaskular, dengan 11 (29,7 %) subjek

mengonsumsi obat antiagregasi trombosit. Sebagian subjek menggunakan insulin untuk mengendalikan glukosa darahnya, sesuai dengan karakteristik subjek yang sebagian sudah menyandang DM tipe-2 ≥ 10 tahun.

Pada penelitian ini terdapat penurunan BB yang bermakna selama berpuasa Ramadhan sebesar 1,74 kg. Pengaruh puasa Ramadhan terhadap BB pada penyandang diabetes menunjukkan hasil yang bervariasi. Studi Patel, dkk. pada penyandang diabetes yang datang ke poliklinik Ibri, Oman pada awal bulan Ramadhan tahun 2006 menunjukkan penurunan BB secara bermakna sebesar 0,4 (1,5) kg,¹⁴ demikian juga pada studi Khatib dan Shafagoj, BB turun sebesar 1,57 kg.¹⁵ Pada studi Laajam yang melibatkan 39 penyandang diabetes tipe 2 *overweight* dan obes dengan terapi diet dan obat hipoglikemik oral yang berpuasa Ramadhan tidak menunjukkan perubahan BB.¹⁶ Variasi perubahan BB pada penyandang diabetes yang berpuasa kemungkinan disebabkan perbedaan pola kebiasaan makan dan aktivitas sehari-hari.

Pada penelitian ini terdapat penurunan IMT yang bermakna sesudah berpuasa Ramadhan selama ≥ 21 hari. Pengaruh puasa Ramadhan terhadap IMT pada beberapa studi bervariasi, selain subjek yang dilibatkan berbeda kemungkinan dipengaruhi juga oleh restriksi kalori, aktivitas fisik, dan mungkin obat penurun glukosa (bagi yang DM tipe-2). Pada suatu penelitian di 3 wilayah di Algeria barat, melibatkan sebanyak 66 wanita DM tipe-2 tanpa komplikasi atau komorbid mendapat terapi biguanid saja, usia 45-53 (48,73 (2,22)) tahun, IMT 27,40 (3,08) kg/m², diukur pada satu minggu sebelum dan minggu keempat Ramadhan, tidak terdapat perbedaan bermakna perubahan IMT sebelum dan sesudah puasa.¹⁷

Ibrahim dkk. melibatkan subjek dengan usia 40 tahun dan memiliki minimal 2 faktor risiko penyakit kardiovaskular mendapatkan hasil penurunan IMT pada minggu keempat dibandingkan dengan minggu terakhir sebelum Ramadhan,^{13,18} Trabelsi dkk. melibatkan 18 subjek sehat laki-laki yang aktif secara fisik, mendapatkan penurunan IMT pada kelompok yang berpuasa (10 orang) dibandingkan dengan yang tidak berpuasa (8 orang).¹⁹ Studi Ziaee dkk. pada 24 sukarelawan sehat (16 laki-laki dan 8 perempuan) dengan rerata usia 27 tahun (18-45 tahun) berpuasa selama Ramadhan, tidak didapatkan perbedaan bermakna IMT selama bulan Ramadhan (tanggal 26 atau 27 Ramadhan) dan sebulan setelah Ramadhan.²⁰ Dari studi-studi tersebut di atas, tampaknya restriksi kalori saja belum cukup untuk menurunkan IMT. Penurunan IMT lebih nyata pada subjek puasa (restriksi kalori) dengan aktivitas fisik yang meningkat.

Pada studi ini tidak didapatkan penurunan lingkaran pinggang yang bermakna pada minggu keempat dibandingkan dengan minggu terakhir sebelum Ramadhan. Pada analisis berdasarkan jenis kelamin, didapatkan penurunan lingkaran pinggang yang bermakna pada laki-laki, sedangkan pada perempuan tidak bermakna. Kemungkinan yang dapat menjelaskan hal ini adalah aktivitas fisik pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Sadiya dkk. di UAE melakukan studi pada 19 subjek sindrom metabolik usia 37,1 (12,5) tahun, mendapatkan penurunan lingkaran pinggang yang bermakna pada minggu keempat dibandingkan dengan minggu terakhir sebelum Ramadhan. Sekitar 40 % subjek pada studi Sadiya dkk. mengalami peningkatan aktivitas fisik.²¹

Pengaruh puasa Ramadhan terhadap perubahan glukosa darah bervariasi. Pada penelitian ini terjadi penurunan glukosa darah puasa yang bermakna dan penurunan glukosa darah 2 jam sesudah makan yang tidak bermakna. Median penurunan glukosa darah puasa masih dalam batas rentang normal (137 mg/dL ; 120 mg/dL) tetapi rentang nilainya luas yaitu antara 70 dan 390 pada mg/dL minggu terakhir sebelum Ramadhan dan antara 69–271 mg/dL pada minggu keempat Ramadhan. Sarraf-Zadegan melakukan penelitian pada individu sehat, selama bulan Ramadhan dan 2 bulan setelah bulan Ramadhan mendapatkan tidak ada perubahan pada glukosa plasma, hasil yang sama didapatkan pada studi oleh Peternel dkk.²² Pada individu normal terdapat penurunan ringan rerata glukosa darah pada beberapa hari pertama puasa Ramadhan, diikuti dengan normalisasi pada hari ke 20 puasa dan kemudian terjadi sedikit peningkatan tetapi kadar glukosa darah masih dalam rentang fisiologis normal.¹¹ Selama puasa 48 jam terjadi penurunan kadar insulin, sementara penekanan produksi glukosa hati terjadi pada subjek ramping dan obes laki-laki dan perempuan. Penurunan ini lebih nyata pada mereka yang ramping dibandingkan dengan yang obes.²³

Pada penyandang DM tipe-2 yang berpuasa Ramadhan juga didapatkan hasil yang bervariasi, yaitu penurunan glukosa plasma,¹⁸ peningkatan glukosa serum yang bermakna,¹⁷ dan terjadi peningkatan glukosa darah puasa yang tidak bermakna.²¹ Diketahui bahwa cadangan glikogen, sesuai dengan derajat glukoneogenesis, memelihara kadar glukosa dalam batas normal pada saat puasa dan kemudian diikuti dengan berbuka puasa. Cadangan glikogen pada penyandang DM tipe-2 dengan glukosa darah yang terkontrol lebih baik dibandingkan dengan penyandang DM tipe-2 dengan glukosa darah yang

belum terkontrol. Kondisi berpuasa dan sebagian besar subjek dengan terapi insulin, kemungkinan berkontribusi terhadap kadar glukosa puasa. Selain itu perubahan ringan glukosa darah mungkin juga terjadi secara individual tergantung dari kebiasaan makan dan pengaturan energi.⁵

Dibandingkan minggu keempat dan minggu terakhir sebelum puasa Ramadhan, studi ini menunjukkan peningkatan rerata kolesterol total yang tidak bermakna, penurunan rerata kolesterol HDL dan trigliserida yang tidak bermakna, dan terdapat penurunan rerata kolesterol LDL yang bermakna. Studi pengaruh puasa Ramadhan terhadap perubahan profil lipid juga bervariasi. Studi Ait Saada mendapatkan penurunan yang bermakna pada kolesterol total, kolesterol LDL, dan kolesterol VLDL, sedangkan kolesterol HDL meningkat secara bermakna.¹⁷

Perbedaan pada studi Ait Saada¹⁷ adalah hanya menggunakan subjek diabetes dengan terapi metformin saja dan mengeluarkan pasien dengan terapi insulin, sedangkan pada studi ini sebagian besar subjek menggunakan terapi insulin, yang diketahui menurunkan efek katabolisme. Pada studi Ibrahim dkk., subjek yang diteliti tidak semua menyandang DM tipe-2, mendapatkan tidak ada perbedaan rerata kolesterol LDL pada minggu keempat dibandingkan minggu terakhir sebelum puasa Ramadhan. Gustaviani mendapatkan tidak ada perbedaan pada kolesterol total, peningkatan kolesterol LDL yang bermakna, dan penurunan kolesterol HDL dan trigliserida yang bermakna.¹⁸ Studi Khafaji dkk. pada 56 subjek penyakit jantung yang stabil dengan pemantauan 3 kali yaitu sebelum, selama, dan sesudah Ramadhan didapatkan penurunan kolesterol HDL yang bermakna selama Ramadhan dibandingkan sebelum Ramadhan, peningkatan kolesterol LDL yang bermakna setelah Ramadhan dibandingkan sebelum Ramadhan. Hasil yang bervariasi ini disebabkan subjek penelitian dengan kriteria inklusi yang berbeda. Perbedaan hasil beberapa studi pengaruh puasa Ramadhan terhadap profil lipid kemungkinan disebabkan oleh perbedaan waktu Ramadhan berlangsung, lama berpuasa setiap harinya, dan kebiasaan pola makan serta aktifitas fisik setiap individunya.

Pada studi ini asupan energi, karbohidrat, lemak, dan protein terdapat penurunan yang tidak bermakna selama puasa Ramadhan dibandingkan dengan minggu terakhir sebelum Ramadhan. Komposisi sumber energi pada minggu terakhir sebelum Ramadhan adalah karbohidrat 53,60 %, lemak 34,83 %, dan protein 13,36% sedangkan selama Ramadhan berturut-turut adalah 56,55 %, 33,00 %, dan 12,59 %. Meskipun terjadi perubahan pola makan

selama berpuasa Ramadhan asupan kalori dan komposisi sumber energi tidak berbeda bermakna. Tidak ada perbedaan antara kelompok yang terkontrol dan tidak terkontrol. Jumlah asupan kalori telah dilaporkan pada beberapa studi, mengindikasikan penurunan asupan kalori. Gustaviani mendapatkan penurunan asupan kalori, protein, dan lemak yang bermakna.¹⁸ Sadiya pada subjek sindrom metabolik mendapatkan asupan kalori dan karbohidrat tidak berbeda bermakna, penurunan asupan protein yang bermakna, dan peningkatan lemak yang bermakna. Sarraf-Zadegan tidak mendapatkan perbedaan asupan makanan.²⁴

Pada penelitian ini kendali glikemik diukur dengan kadar fruktosamin serum, dikatakan tidak terkontrol jika kadar fruktosamin ≥ 317 $\mu\text{mol/mL}$ dan terkontrol jika kadar fruktosamin < 317 $\mu\text{mol/mL}$. Batasan angka 317 $\mu\text{mol/mL}$ diambil sesuai dengan HbA_{1c} prediksi 7 %.²⁵ Studi ini menunjukkan terdapat penurunan tidak bermakna median kadar fruktosamin pada minggu keempat dibandingkan dengan satu minggu terakhir sebelum Ramadhan. Hasil ini tidak sesuai dengan studi Gustaviani yang mendapatkan penurunan fruktosamin yang bermakna pada minggu keempat dibandingkan dengan satu minggu terakhir sebelum Ramadhan.¹⁸ Subjek pada Gustaviani dengan kendali glikemik yang sudah dicapai sebelum Ramadhan (kadar HbA_{1c} ≤ 8 %), dan menggunakan OAD (repaglinid), serta tidak menggunakan insulin. Sebaliknya pada penelitian Azwani dkk. yang melibatkan 43 penyandang DM tipe-2 dengan terapi OAD, mengeluarkan subjek yang diketahui memiliki komplikasi ginjal, jantung atau gagal hati mendapatkan peningkatan fruktosamin yang bermakna pada minggu keempat dibandingkan dengan satu minggu terakhir sebelum Ramadhan.²⁶

Fruktosamin merupakan reaksi nonenzimatik antara glukosa dan protein, dapat digunakan untuk melihat kendali glikemik periode 2-3 minggu. Faktor-faktor yang dapat memengaruhi kadarnya dalam serum adalah kadar albumin. Pada penelitian kami kadar albumin subjek berada dalam rentang normal sehingga tidak diperlukan penyesuaian terhadap kadar albumin. Penelitian Gustaviani dkk., Azwany dkk., dan penelitian ini mendapatkan hasil yang berbeda meskipun di dalam ketiga penelitian tersebut terjadi penurunan IMT yang bermakna. Perbedaannya adalah pada asupan kalori dan karbohidrat serta kendali glikemik yang dicapai sebelum berpuasa Ramadhan. Penelitian Gustaviani dkk. yang melibatkan subjek dengan HbA_{1c} ≤ 8 %, dan terjadi penurunan asupan kalori yang bermakna. Berdasarkan hal tersebut diperkirakan bahwa penurunan kadar fruktosamin serum selama berpuasa

Ramadhan dipengaruhi oleh pencapaian kendali glikemik yang baik sebelum berpuasa dan diikuti oleh asupan kalori yang lebih rendah dibandingkan dengan sebelum bulan Ramadhan. Kemungkinan tersebut terjadi juga pada penelitian Gustaviani dkk. yang menunjukkan peningkatan kembali kadar fruktosamin dan asupan kalori pada dua minggu sesudah berpuasa Ramadhan.¹⁸

Pada studi ini terdapat perbedaan yang tidak bermakna rerata PAI-1 plasma minggu keempat dibandingkan dengan satu minggu terakhir sebelum Ramadhan. Pada analisis bivariat juga tidak didapatkan pengaruh berbagai variabel terhadap kadar PAI-1 plasma. Studi tentang pengaruh puasa Ramadhan terhadap perubahan PAI-plasma memang masih sedikit.

Studi Ibrahim melibatkan subjek usia ≥ 40 tahun, tidak mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya, memiliki 2 dari faktor risiko berikut yaitu hipertensi (tekanan darah sistolik > 160 mmHg, tekanan darah diastolik > 110 mmHg), diabetes melitus dengan A1C $> 7\%$, dislipidemia (LDL $> 2,7$ mmol/l, HDL $< 1,0$ mmol/l), perokok aktif, riwayat penyakit kardiovaskular prematur pada anggota keluarganya, dan obesitas (indeks massa tubuh $> 27,5$ kg/m²). Studi tersebut menunjukkan terdapat penurunan bermakna kadar PAI-1 minggu keempat Ramadhan dibandingkan dengan sebelum Ramadhan (57,85 dan 40,63 ng/mL) $p = 0,031$.¹³ Suatu studi pada 10 subjek sehat (9 wanita dan 1 laki-laki), aktif secara fisik, bukan perokok, berat badan dan profil lipid normal, berpuasa selama 8-21 (rerata 16) hari, hanya diperbolehkan minum air selama berpuasa, didapatkan penurunan berat badan yang bermakna 5-12 (rerata 7) kg tetapi tidak didapatkan perubahan PAI-1 antigen.²²

Pada penelitian Ibrahim dkk., Peternel dkk.,²² dan penelitian ini terjadi penurunan IMT yang bermakna juga. Perbedaan hasil PAI pada studi-studi tersebut terletak pada subjek penelitian yaitu studi Ibrahim mengeluarkan subjek dengan riwayat penyakit kardiovaskular, tidak semua penyandang DM, dan memasukkan perokok aktif, sedangkan pada kami semua subjek adalah penyandang DM tipe-2, tidak mengeluarkan subjek dengan riwayat penyakit kardiovaskular, dan mengeluarkan perokok aktif.

Pada penelitian ini belum dapat membuktikan pengaruh kendali glikemik terhadap perubahan PAI-1 plasma. Pada analisis bivariat tampak persentase subjek dengan kadar PAI-1 plasma yang turun lebih banyak ditemukan pada kelompok “tidak terkontrol” dibandingkan dengan kelompok “terkontrol” tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Kemungkinan yang dapat menjelaskan hal ini adalah profil metabolik pada kelompok “terkontrol” lebih

buruk dibandingkan dengan kelompok “tidak terkontrol”

PAI-1 adalah penghambat fisiologis utama dari tPA plasma, peningkatannya dalam berbagai kondisi klinis berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian penyakit jantung iskemik.²⁷ Beberapa studi juga menunjukkan sintesis PAI-1 berhubungan dengan sindrom resistensi insulin. Kadar PAI-1 plasma pada individu resistensi insulin dengan manifestasi klinis DM lebih tinggi.

Pada penelitian ini kami dapatkan beberapa komponen sindrom resistensi insulin / faktor risiko PKV yang mengalami penurunan secara bermakna setelah berpuasa ≥ 21 hari, yaitu BB, IMT, glukosa darah puasa, kolesterol LDL, dan lingkar pinggang (pada laki-laki). Komponen lain yaitu glukosa darah 2 jam sesudah makan, trigliserida, dan kolesterol HDL tidak mengalami perubahan yang bermakna. Pada analisis bivariat juga tidak didapatkan pengaruh yang bermakna berbagai subkelompok variabel terhadap perubahan PAI-1 plasma, namun terdapat kecenderungan adanya pengaruh beberapa variabel yaitu usia, jenis kelamin, lama menyandang diabetes, fruktosamin serum, kolesterol LDL, dan trigliserida terhadap perubahan PAI-1 plasma, dengan melihat tingkat kemaknaan pada analisis tersebut $p < 0,25$. Pada analisis multivariat kami dapatkan penurunan -2 likelihood dari 51,049 menjadi 35,692, dan berdasarkan koefisien *Nagelkerke R square* diperoleh bahwa prediktor mampu menjelaskan 45,4 % perubahan kadar PAI-1.

Adanya perbedaan karakteristik dasar antara kelompok “tidak terkontrol” dan kelompok “terkontrol” meskipun tidak bermakna, kemungkinan juga memberi pengaruh terhadap perubahan PAI-1 plasma. Pada kelompok yang “terkontrol” memiliki kecenderungan faktor risiko kardiometabolik yaitu BB, IMT, lingkar pinggang, tekanan darah diastolik, dan kolesterol LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok “tidak terkontrol”, kecenderungan ini disebut sebagai paradoks obesitas. Pada kelompok “terkontrol” kemungkinan terjadi penggunaan glukosa perifer yang lebih baik dan penyimpanan (anabolisme) dari asupan kalori yang berlebih, sehingga terjadi peningkatan BB, IMT dan kolesterol LDL.

Pada penelitian ini menunjukkan penyandang diabetes yang “tidak terkontrol” memiliki rerata BB yang lebih rendah dan penurunan BB sesudah puasa Ramadhan yang lebih besar (2,30 kg vs. 1,78 kg) dibandingkan yang “terkontrol”.

Pada kelompok dengan penurunan BB ≥ 4 kg, terjadi peningkatan median konsentrasi PAI-1 dari 11,20 (10 – 24) ng / mL menjadi 17,10 (11 – 27) ng / mL, sedangkan

pada pada kelompok dengan penurunan BB < 4 kg terjadi penurunan konsentrasi median PAI-1 plasma meskipun perbedaan ini tidak bermakna. Peningkatan konsentrasi median PAI-1 pada kelompok penurunan BB \geq 4 kg kemungkinan disumbangkan oleh peningkatan konsentrasi trigliserida ($p > 0,05$), penurunan kolesterol HDL ($p < 0,01$), peningkatan glukosa darah puasa dan trigliserida meskipun tidak bermakna. Pada kelompok penurunan BB < 4 kg terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa yang bermakna (140, 50 (70 – 390) menjadi 125,00 (69 – 271) mg/dl, $p = 0,009$), penurunan konsentrasi kolesterol LDL ($p = 0,013$) dan penurunan konsentrasi trigliserida meskipun tidak bermakna.

Saat berpuasa tubuh akan menggunakan glikogen hati melalui proses glikogenolisis menjadi glukosa sebagai sumber energi. Pada kondisi stres terkait penyakit (sebagai contoh diabetes terutama yang “tidak terkontrol”), simpanan glikogen akan cepat habis sehingga tubuh akan menggunakan lemak sebagai sumber energi.^{1,28} Hormon kontraregulator mengaktifkan hormon *sensitive-lipoprotein lipase* dalam jaringan lemak yang akan menghidrolisis lemak trigliserida menjadi asam lemak yang digunakan secara langsung sebagai sumber energi.

Pada individu dengan BB lebih, penurunan BB sebanyak 5-15 % dapat meningkatkan fungsi dan kesehatan tubuh. Penurunan BB yang aman disarankan secara bertahap dengan kecepatan penurunan BB sekitar 0,5-2 lb / minggu (1 lb = 0,454 kg) dan target penurunan BB sekitar 10 % dalam 6 bulan.²⁹ Suatu studi yang meneliti hubungan penurunan BB dengan mortalitas jangka panjang pada 9228 laki-laki yang pada tahun 1963 berusia 40-65 tahun dan mengalami perubahan BB antara tahun 1963 dan 1968. Mortalitas diikuti selama 18 tahun. Laki-laki dengan penurunan BB \geq 5 kg antara tahun 1963 dan 1968 (dikatakan sebagai penurunan BB ekstrim) menunjukkan kelompok yang memiliki risiko mortalitas dibandingkan dengan BB yang stabil. Studi ini mengindikasikan baik penurunan BB yang diinginkan atau penurunan BB yang tidak diinginkan mungkin berhubungan dengan sedikit peningkatan risiko semua penyebab kematian.³⁰

Penurunan BB pada penyandang diabetes dikaitkan dengan mekanisme patofisiologi seperti efek katabolik hiperinsulinemia, atau peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi yang terjadi pada individu dengan insulin resisten. Kecenderungan penurunan BB juga ditemukan pada penyandang diabetes yang tidak dalam pengobatan (sulfonil urea atau preparat insulin) yang memberikan efek stabilitas BB. Secara keseluruhan penurunan BB (yang tidak diinginkan) merupakan faktor risiko independen terhadap

mortalitas diantara penyandang diabetes. Variabilitas BB dan adiposit pada penyandang PJK merupakan area yang kontroversial disebabkan laporan BMI yang lebih tinggi pada pasien PJK dihubungkan dengan luaran yang lebih baik, kecenderungan yang disebut sebagai “paradoks obesitas”.³¹

Suatu studi uji kontrol acak tentang dampak penurunan BB terhadap perbaikan faktor-faktor hemostatis diantaranya antigen PAI-1, melibatkan subjek dewasa dengan BB lebih tingkat sedang yang menjalani program penurunan BB selama 6 bulan menunjukkan penurunan PAI-1 antigen sebanyak 31%. Penurunan PAI-1 antigen ini berkorelasi dengan jumlah turunnya BB dan penurunan trigliserida plasma. Pada studi kami pada peningkatan kadar PAI-1 selama puasa Ramadhan kelompok dengan penurunan BB \geq 4 kg kemungkinan berhubungan dengan peningkatan kadar trigliserida selama puasa Ramadhan.³²

Masih diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui variabel-variabel yang dapat memengaruhi perubahan kadar PAI-1 plasma. Selain faktor yang telah dibahas sebelumnya, terdapat faktor lain yang juga menstimulasi peningkatan kadar PAI-1 plasma yaitu konsentrasi insulin, proinsulin, TGF- β , TNF- α , interleukin-1, dan interleukin-6.³³ Adanya polimorfisme gen PAI-1 juga dapat memengaruhi kadar PAI-1 plasma, yang mana subjek dengan homozigot alel 4G (genotip 4G/4G) memiliki konsentrasi plasma PAI-1 sekitar 25 % lebih tinggi dibandingkan dengan subjek dengan homozigot alel 5G (genotipe 5G/5G).³⁴ Kesemua faktor tersebut tidak dilakukan pemeriksaan pada penelitian ini.

Waktu paruh PAI-1 plasma pada suhu 37°C sekitar 2 jam dan terdapat variasi diurnal kadar PAI-1 plasma. Kadar paling tinggi didapatkan pada tengah malam (dini hari) sampai pagi hari dan kadar paling rendah didapatkan pada sore hari.³⁵ Pada studi ini pengambilan sampel PAI-1 keduanya dilakukan pada sore hari, sehingga diharapkan tidak terdapat perbedaan kadar yang dipengaruhi oleh variasi diurnal. Konsekuensinya adalah konsentrasi yang didapat merupakan konsentrasi paling rendah, kemungkinan selisih perubahan yang didapat akan kecil, sehingga perlu dipikirkan pemeriksaan pada saat pagi hari juga. Asupan makanan tidak dapat dinilai pada keseluruhan subjek. Hambatan yang ditemui adalah lupa / kurang teliti dalam mencatat asupan makanannya. Selain itu pencatatan asupan makanan dipercayakan penuh pada subjek penelitian.

Berbagai faktor yang dapat memengaruhi konsentrasi PAI-1 plasma tidak semuanya diukur, sehingga belum dapat mengetahui faktor mana yang berpengaruh terhadap perubahan kadar PAI-1 plasma.

SIMPULAN

Tidak terdapat penurunan kadar fruktosamin serum sesudah berpuasa Ramadhan lebih dari sama dengan 21 hari pada penyandang DM tipe-2. Tidak terdapat penurunan kadar *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* plasma sesudah berpuasa Ramadhan lebih dari sama dengan 21 hari pada penyandang DM tipe-2

DAFTAR PUSTAKA

- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.
- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
- Schneider DJ, Sobel BF. The coagulation and fibrinolytic systems, diabetes, and the heart: therapeutic implications for patients with type 2 diabetes. In: Sobel BF, Schneider DJ, eds. *Medical Management of Diabetes and Heart Disease*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002:105-15.
- Ferreiro JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(4):251-9.
- Azizi F, Siahkoleh B. Ramadan fasting and diabetes mellitus. *Int J Ramadan Fasting Res*. 1998;2:8-17.
- Salti I, Benard E, Detournay B, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diab Care*. 2004;27(10):2306-11.
- Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diab Care*. 2010;33(8):1895-902.
- Hassanein MM. Diabetes and Ramadan: how to achieve a safer fast for Muslims with diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(5):246-50.
- Ahmadani MY, Riaz M, Fawwad A, et al. Glycaemic trend during Ramadan in fasting diabetic subjects: a study from Pakistan. *Pak J Biol Sci*. 2008;11(16):2044-7.
- Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J*. 2010;9(57):1-9.
- Jaleel MA, Raza SA, Fathima FN, et al. Ramadan and diabetes: As-Saum (The fasting). *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(4):268-73.
- Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem*. 1987;33(12):2153-63.
- Ibrahim O, Kamaruddin NA, Wahab N, et al. Ramadan fasting and cardiac biomarkers in patients with multiple cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2011;7(2):1-12.
- Patel PP, Mirakhor A, El-Magd K, et al. Type 2 Diabetes and its characteristics during Ramadan in Dhahira region, Oman. *Oman Med J*. 2004;22(3):15-23.
- Khatib F, Shagoj Y. Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. *Saudi Med J*. 2004;25(12):1858 - 63.
- Laajam M. Ramadan fasting and non-insulin-dependent diabetes: effect on metabolic control. *East Afr Med J*. 1990;67(10):732 - 6.
- Ait saada D, Selselet attou G, Belkacemi L, et al. Effect of Ramadan fasting on glucose, glycosylated haemoglobin, insulin, lipids and proteinous concentrations in women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(1):87-94.
- Gustaviani R, Soewondo P, Semiardji G, et al. The influence of calori restriction during the Ramadan fast on serum fructosamine and the formation of beta hydroxybutirate in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones*. 2004;36:136-41.
- Trabelsi K, Abed Ke, Trepanowski JF, et al. Effects of ramadan fasting on biochemical and anthropometric parameters in physically active men. *AJSM*. 2011;2(3):134 -44.
- Ziaee V, Razaee M, Ahmadinejad Z, et al. The changes of metabolic profile and weight during Ramadan fasting. *Singapore Med J*. 2006;47(5):409-14.
- Sadiya A, Ahmed S, Siddieg HH, et al. Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, body composition, and dietary intake in Emiratis of Ajman (UAE) with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:409 - 16.
- Peternel P, Stegnar M, Mavri A, et al. The effect of fasting and/or body weight reduction on tissue-Type plasminogen activator (t-PA) and Plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Fibrinolysis*. 1994;8(2):41-3.
- Bergman BC, Cornier M-A, Horton TJ, et al. Effects of fasting on insulin action and glucose kinetics in lean and obese men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1103-E11.
- Sarraf-Zadegan N, Atashi M, Naderi GA, et al. The effect of fasting in ramadan on the values and interrelations between biochemical, coagulation and hematological factors *Ann Saudi Med*. 2000;20(5-6):377-81.
- Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, et al. Discordance between HbA1c and fructosamine. *Diab Care*. 2003;26:163-7.
- Azwany N, Ismail AA, Mohammad WBW, et al. Effect of ramadan fasting on glycemic status of type 2 diabetic patients in northern malaysia http://www.eimjm.com/Vol2-No2/Vol2-No-2_B4.htm. Accessed Jan 18, 2013.
- Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1879-83.
- Korson M. The Physiology of fasting and fatty acid oxidation defects. In: Point P, ed. *Tufts-New England Medical Center*. Boston 1998.
- Flegal K, Troiano R, Ballard-Barbash R. The Dietary Guidelines: Surveillance Issues and Research Needs. *Aim for a Healthy Weight: What Is the Target?* *J Nutr*. 2001;131:440S - 50S.
- Yaari S, Goldbourt U. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-age and elderly men. *Am J Epidemiol* 1998;148:546-55.
- Kyulo NL, Knutsen S, Fraser GE, et al. Effect of weight loss in adults on estimation of risk due to adiposity in a cohort study. *Obesity*. 2012;20(1):206 - 13.
- Folsom A, HT H, Wing R, et al. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(2):162-9.
- Kruithof EKO. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. *J Thromb Haemost*. 2008(100):969-75.
- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease *N Engl J Med*. 2000;342(24):1792-801.
- Meijer MV, Pannekoek H. Review. Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update. *Fibrinolysis*. 1995;9:263-76.