

Korelasi Trigliserida Pascaprandial dengan Penanda Biologis Aktivasi Endotel pada Arthritis Reumatoid

Amanda Pitarini Utari¹, Harry Isbagio², Budiman Darmowidjojo³, Shuffrie Effendi⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI

²Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

⁴Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRAK

Pendahuluan. Terdapat peningkatan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (PKV) sebesar 50% pada pasien arthritis reumatoid (AR). Trigliserida pascaprandial (TGPP) saat ini dikaitkan dengan risiko penyakit jantung iskemik, infark miokard, stroke iskemik, kematian, serta peningkatan kadar molekul adhesi. Kadar molekul adhesi yang meningkat merupakan tanda terjadinya aktivasi endotel, proses awal pada terbentuknya lesi aterosklerosis. Belum ada penelitian tentang peran TGPP dalam risiko kardiovaskular pada pasien AR. Penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara TGPP dengan penanda biologis aktivasi endotel.

Metode. Penelitian ini adalah studi potong lintang, yang menggunakan analisis korelasi dengan analisis multivariat. Sampel diambil dengan metode *consecutive sampling*. Pada subjek penelitian dilakukan pemeriksaan profil lipid dan penanda aktivasi endotel. Sebagai penanda biologis aktivasi endotel digunakan sICAM-1 dan sE-selectin. Dilakukan uji korelasi antara TGPP dengan sE-selectin dan sICAM-1.

Hasil. Tidak terdapat korelasi antara TGPP dengan kadar sE-selectin dan sICAM-1 pada analisis multivariat. HDL mempengaruhi kadar sICAM-1 ($R^2=0,087$). Sementara itu kadar sE-selectin dipengaruhi oleh DAS-28 ($R^2=0,174$), indeks massa tubuh ($R^2=0,125$), dan gula darah pascaprandial ($R^2=0,138$).

Simpulan. Tidak ditemukan kaitan antara TGPP dengan kadar sE-selectin dan sICAM-1 pada pasien AR.

Kata kunci : reumatoid arthritis, sE-selectin, sICAM-1, trigliserida pascaprandial

PENDAHULUAN

Di Indonesia, 59,5% kematian disebabkan oleh penyakit tidak menular, diantaranya stroke (15,4%), hipertensi (6,8%), diabetes mellitus (5,7%) dan penyakit jantung iskemik (5,1%), yang seluruhnya terkait penyakit kardiovaskular (PKV).¹ Beberapa tahun terakhir ini timbul pemahaman mengenai peran inflamasi pada atherogenesis. Inflamasi telah diketahui berperan dalam pembentukan, progresi, dan ruptur plak aterosklerosis. Pentingnya inflamasi pada proses PKV aterosklerotik didukung oleh ditemukannya peningkatan prevalensi PKV pada kondisi-kondisi yang berkaitan dengan inflamasi sistemik seperti psoriasis, periodontitis, hipertensi, diabetes mellitus dan arthritis reumatoid (AR).²

Arthritis reumatoid dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan penurunan angka harapan hidup. Peningkatan mortalitas pada AR disebabkan oleh aterosklerosis arteri koroner dan serebrovaskular yang

lebih cepat, serta komplikasi kardiovaskular lain termasuk gagal jantung.³ Dalam sebuah metaanalisis disimpulkan bahwa mortalitas akibat PKV meningkat 50% pada pasien AR dibandingkan pada populasi normal.⁴ Peters dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa peningkatan risiko PKV pada penderita AR setara dengan pada pasien DM tipe 2.⁵ Pada tahun 2010, EULAR (*The European League Against Rheumatism*) mengeluarkan rekomendasi yang menyatakan bahwa AR harus dianggap sebagai kondisi yang berkaitan dengan risiko PKV yang lebih tinggi dibandingkan populasi umum.⁶

Profil lipid merupakan salah satu faktor risiko tradisional kardiovaskular yang pemeriksaannya direkomendasikan pada evaluasi awal risiko PKV. Panduan yang ada saat ini menganjurkan pengukuran profil lipid puasa yang mencakup kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida. Pemeriksaan kadar trigliserida (TG) saat puasa dianggap mencegah variabilitas

yang berkaitan dengan makan dan lebih stabil karena kadar trigliserida serum meningkat secara bermakna setelah makan Tetapi, data akhir-akhir ini menunjukkan bahwa peningkatan trigliserida pascaprandial (TGPP) juga berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung iskemik, infark miokard, stroke iskemik, dan kematian.^{7,8}

TGPP memiliki nilai prediksi yang sama atau bahkan lebih baik untuk kejadian penyakit kardiovaskular dibandingkan trigliserida puasa.⁹ Trigliserida pascaprandial juga telah dikaitkan dengan peningkatan kadar molekul adhesi pada populasi sehat maupun populasi diabetes melitus tipe 2 (DM2).^{10,11}

Peningkatan kadar molekul adhesi menandakan terjadinya aktivasi endotel, suatu proses awal dalam pembentukan lesi aterosklerosis. Molekul adhesi dari kelompok imunoglobulin [sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule 1*) dan sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule 1*)] maupun selectin telah dikaitkan dengan kejadian penyakit jantung koroner.¹²

Kadar sE-selectin, sICAM-1 dan sVCAM-1 ditemukan lebih tinggi kadarnya pada penderita AR dibandingkan pada populasi normal atau populasi penderita artritis noninflamatorik,¹³⁻¹⁶ serta telah dikaitkan dengan ketebalan intima-media pada arteri karotis komunis.¹⁷ Kadar sICAM telah dikaitkan dengan tebal kompleks intima-media sedangkan sICAM-1 dan sE-selectin telah dikaitkan dengan plak aterosklerosis pada populasi AR.¹⁸

Profil TG pada populasi AR masih kontroversial. Metabolisme TGPP pada AR berbeda dengan pada populasi sehat.^{19,20} Sejauh ini belum ada studi yang mengevaluasi kaitan TGPP dengan risiko kardiovaskular pada AR maupun pada populasi penyakit rematik autoimun lainnya. Kadar TGPP mungkin merupakan faktor risiko PKV pada populasi AR. Beberapa studi yang dilakukan pada populasi AR tidak mendapatkan kaitan bermakna antara TG puasa (TGP) dengan kadar penanda biologis molekul adhesi.^{13,15}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah TGPP berkaitan dengan aktivasi endotel pada AR. Penanda aktivasi endotel yang digunakan pada penelitian ini adalah sICAM-1 dan sE-selectin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menentukan peran TGPP dalam proses aterosklerosis dini pada populasi AR.

METODE

Desain penelitian merupakan studi potong lintang berbasis analisis korelasi pada pasien artritis reumatoid. Penelitian dilakukan di poliklinik rawat jalan divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM pada bulan Juli 2012-Januari 2013. Populasi target

adalah seluruh penderita AR. Populasi terjangkau adalah seluruh penderita AR yang berobat di poliklinik Reumatologi RSCM pada kurun waktu penelitian. Sampel penelitian adalah penderita artritis rematoid yang berobat di RSCM yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Sampel akan diambil dengan cara konsekutif. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien berusia lebih dari 18 tahun, wanita premenopause untuk wanita dan terdiagnosis menderita artritis rematoid berdasarkan kriteria ACR-EULAR 2010. Kriteria eksklusi penelitian adalah wanita hamil, dalam pengobatan dengan agen hipolipidemik (statin, fibrat, atau niasin), menderita penyakit infeksi kronik berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, menderita penyakit keganasan, menolak berpartisipasi dalam penelitian. Pada subjek dilakukan anamnesis dan pengambilan sampel darah menggunakan tabung *vacutainer* dengan pengawet EDTA (untuk sICAM-1) dan pengawet sitrat (untuk sE-selectin).

Hasil penelitian akan dianalisis secara bivariat terhadap variabel dependen dan independen menggunakan korelasi Pearson dilanjutkan dengan analisis multivariat regresi multipel. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah $\alpha = 0,05$ dan hipotesis nol diterima bila nilai $p < 0,05$. Data akan dianalisis menggunakan program SPSS 18.0.

Protokol penelitian telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia melalui surat keterangan lolos kaji etik nomor 481/PT02.FK/ETIK/2012.

HASIL

Selama bulan Juli 2012-Januari 2013 didapatkan 50 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian. Dua orang yang memenuhi kriteria inklusi tidak diikutsertakan dalam penelitian karena menderita penyakit kronik (satu orang menderita limfoma dan satu orang menderita tuberkulosis). Jumlah subjek laki-laki adalah delapan orang dan sisanya wanita. *Mean* atau rerata DAS-28 pada subjek penelitian adalah 2,93 yang termasuk dalam kelompok aktivitas penyakit rendah. Karakteristik subjek penelitian tercantum pada tabel 1. Sebagian besar pasien (84%) adalah wanita, yang seluruhnya premenopause. Rerata usia pasien wanita adalah 39,05 tahun, sedangkan pria 44,57 tahun. Rerata durasi mulainya gejala adalah 90,92 minggu (2-1080 minggu).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel		Total (n=50)
Jenis kelamin, n(%)	Wanita	42(84)
Usia (tahun), n(%)	21-30	7 (14)
	31-40	19 (38)
	41-50	18 (36)
	51-60	4 (8)
	>60	2 (4)
Tingkat pendidikan akhir, n(%)	S2	2 (4)
	S1	5 (10)
	D3	8 (16)
	SMU	28 (56)
	SMP	7 (14)
Pekerjaan, n(%)	Bekerja	21 (42)
	Tidak bekerja	27 (54)
	Pelajar/ mahasiswa	2 (4)
Durasi penyakit (minggu)	< 6	1
	6-12	5
	12-24	4
	>24	40
Aktivitas penyakit, n(%)	Tinggi	3 (6)
	Sedang	13 (26)
	Rendah	15 (30)
	Remisi	19 (38)
Diabetes	Ya	0
Hipertensi, n(%)	Ya	3 (6)
Indeks massa tubuh, n(%)	Obesitas	14 (28)
	Overweight	6 (12)
	Normal	22 (44)
	Underweight	8 (16)
Rokok, n(%)	Ya	1 (2)
Metotreksat, n(%)	Ya	38 (76)
Leukosit (/µl), median (min-maks)		9150 (4820-19070)
CRP, median (min-maks)		6 (0,3-99,5)
TGP, median (min-maks)		95 (34-248)
TGPP, median (min-maks)		122 (37-280)
LDL, rerata ±(SD)		122,68 (34,50)
HDL, rerata ±(SD)		61,26 (15,28)
GDP, median (min-maks)		74,5 (40-102)
GD2PP, median (min-maks)		99 (59-196)
sICAM-1, rerata ±(SD)		268,95 (82,12)
sE-selectin, rerata ±(SD)		46,94 (21,40)

Data karakteristik menunjukkan bahwa sebagian besar pasien sudah dalam pengobatan. Sebesar 38% pasien berada dalam fase remisi dan 30% memiliki aktivitas penyakit rendah. Pada penelitian ini 76% subjek sudah dalam pengobatan dengan metotreksat.

Berdasarkan anamnesis awal tidak ada pasien yang pernah terdiagnosis diabetes atau hipertensi sebelumnya. Satu orang diketahui menderita dislipidemia tetapi tidak menggunakan obat hipolipidemik. Setelah dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium ditemukan bahwa tidak ada pasien yang menderita diabetes. Terdapat tiga

orang subjek yang menderita hipertensi. Pada penelitian ini tidak ada pasien yang mengkonsumsi obat antihipertensi.

Rerata TG, baik puasa maupun pascaprandial masih dalam rentang normal. Terdapat perbedaan rerata antara TGP dan TGPP sebesar 23,46 mg/dL. Rerata LDL sedikit diatas nilai batas normal, yaitu 122 mg/dL. Pada tabel 2 dapat dilihat profil lipid berdasarkan kelompok tingkat aktivitas penyakit. Dari tabel terlihat bahwa kadar kolesterol lebih rendah pada subjek dengan aktivitas penyakit lebih tinggi.

Tabel 2. Profil lipid berdasarkan tingkat aktivitas penyakit

Aktivitas penyakit	Rerata			
	LDL	HDL	TGP	TGPP
Tinggi	92,67 ± 27,062	47,0 ± 9,644	73,33 ± 18,824	78,0 ± 13,454
Sedang	109,77 ± 32,952	61,15 ± 12,595	106,46 ± 47,567	129,38 ± 60,797
Rendah	132,80 ± 33,428	62,0 ± 19,345	112,47 ± 46,286	136,80 ± 55,552
Remisi	128,26 ± 34, 296	63,0 ± 13,728	93,84 ± 44,768	119,95 ± 51,413

Selanjutnya dilakukan analisis korelasi bivariat menggunakan Pearson untuk mengetahui adakah hubungan antara kadar sICAM-1 dan sE-selectin dengan kadar kolesterol. Analisis korelasi juga dilakukan terhadap berbagai variabel yang diduga sebagai faktor perancu (tabel 3).

Tabel 3. Analisis bivariat variabel penelitian terhadap sICAM-1 dan sE-selectin

Variabel	sICAM-1		sE-selectin	
	R	p	R	P
TGPP	0,07	0,65	-0,120	0,40

Tabel 4. Analisis bivariat variabel perancu terhadap sICAM-1 dan sE-selectin

Variabel	sICAM-1		sE-selectin	
	R	p	R	P
DAS-28	0,22	0,13	0,36	0,01
Dosis MTX (mg)	0,08	0,57	0,09	0,55
IMT	-0,03	0,83	0,29	0,04
LDL	-0,07	0,63	-0,069	0,635
HDL	-0,295	0,038	-0,254	0,075
GDP	-0,075	0,604	-0,145	0,315
GD2PP	-0,136	0,604	-0,231	0,106
Hipertensi	-0,183	0,203	0,146	0,311
Merokok	0,266	0,062	0,211	0,141

Analisis multivariat dengan regresi linear dilakukan untuk mengetahui apakah variabel perancu mempengaruhi hubungan antara TGPP dengan penanda aktivasi endotel. Variabel yang dimasukkan adalah TGPP dan variabel perancu yang memiliki nilai $p < 0,25$.

Pada analisis bivariat didapatkan hubungan antara sICAM-1 dengan skor DAS-28, kadar HDL, hipertensi, dan merokok, sehingga keempat variabel tersebut dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Pada analisis multivariat

didapatkan perubahan besar r antara TGPP dengan sICAM-1 dari 0,07 ($p=0,65$) menjadi 0,141 ($p=0,528$).

Pada analisis bivariat dengan sE-selectin sebagai faktor dependen, variabel yang memiliki $p<0,25$ adalah DAS-28, IMT, HDL, dan GD2PP. Seluruh variabel tersebut dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan sE-selectin sebagai variabel dependen. Setelah dilakukan analisis multivariat didapatkan perubahan besar r antara TGPP dengan sICAM-1 dari -0,12 ($p=0,40$) menjadi -0,086 ($p=0,09$). Penelitian ini mendapatkan bahwa TGPP tidak memiliki korelasi dengan kadar sICAM-1 dan sE-selectin.

DISKUSI

Karakteristik subjek penelitian

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien wanita lebih banyak dengan rasio wanita berbanding pria 1:5, seperti yang ditemukan pada penelitian lainnya pada populasi AR.^{13,21} Rerata usia pasien wanita pada penelitian ini 39 tahun, lebih rendah dibandingkan beberapa penelitian sebelumnya (47-57 tahun).^{13,15,21} Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya pada AR karena penelitian ini dilakukan pada populasi wanita pre-menopause. Dasar pemilihan subjek premenopause adalah penelitian oleh Yoo dkk yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan kadar kolesterol pada pasien AR wanita, di mana pada pasien pascamenopause didapatkan kadar kolesterol total dan TG yang lebih tinggi dibandingkan kelompok premenopause.²²

Subjek pada penelitian ini sebagian besar merupakan AR dini dengan rerata durasi timbulnya gejala pada penelitian ini adalah selama 90,92 minggu. Sebesar 76% pasien telah mendapat pengobatan dengan MTX sehingga rerata skor DAS-28 pada penelitian ini 2,93 yang tergolong derajat aktivitas penyakit rendah. Hal ini tampaknya berkaitan dengan sedikitnya pasien yang mengalami gangguan metabolik.²³

Pada penelitian ini tidak ada subjek yang menderita diabetes. Berdasarkan literatur, penderita AR lebih banyak mengalami resistensi insulin. Pasien dengan AR mengalami gangguan pemrosesan glukosa sebagai akibat resistensi insulin perifer yang dimediasi respon inflamasi.³ IL-6 saat ini dikaitkan dengan terjadinya resistensi insulin pada manusia.²⁴⁻²⁶ Tetapi, beberapa studi yang ada saat ini tidak mendapatkan perbedaan persentase DM yang bermakna antara kelompok AR dan kontrol.^{27,28}

Ditemukan tiga subjek menderita hipertensi. Laporan mengenai prevalensi hipertensi pada penderita menyebutkan angka yang sangat bervariasi, yaitu antara 3,8% sampai 73%.²⁹ Metaanalisis oleh Boyer menyatakan

tidak ditemukan perbedaan tekanan darah yang bermakna antara kelompok AR dengan populasi umum.³⁰

Dislipidemia ditemukan pada 55-65% pasien AR. Pada penelitian ini persentase dislipidemia pada populasi subjek berdasarkan kriteria PERKENI sebesar 17%. Rerata peningkatan TGPP sebesar 23,46 mg/dL ($\pm 31,7$). Peningkatan ini tidak jauh berbeda dengan peningkatan kadar TGPP pada populasi sehat yang dievaluasi oleh Langsted dkk (26,5 mg/dL).³¹ Langsted dkk tidak melakukan intervensi diet terhadap subjek.

Sejumlah 20 subjek (40%) memiliki IMT di atas normal. Pasien AR dapat ditemukan memiliki IMT yang lebih tinggi¹⁰⁶, sama¹⁷, atau lebih rendah dibandingkan populasi umum.³² Dalam kaitannya dengan PKV, data yang telah ada mengindikasikan bahwa pasien-pasien dengan IMT rendah ($< 20 \text{ kg/m}^2$) memiliki risiko kardiovaskular lebih tinggi. Hal ini dikaitkan dengan derajat keparahan AR, di mana inflamasi sistemik seringkali menyebabkan penurunan berat badan.³³ Indeks massa tubuh subjek pada penelitian ini cenderung tinggi mungkin berkaitan dengan rendahnya derajat aktivitas penyakit.

Korelasi TGPP dengan penanda biologis molekul adhesi

Pada penelitian ini ditemukan bahwa baik TGP ataupun TGPP tidak memiliki korelasi dengan kedua penanda biologis molekul adhesi yang diperiksa. Sejauh ini belum ada penelitian mengenai TGPP pada populasi AR. Penelitian oleh Rubin dkk pada populasi pria sehat menemukan bahwa kadar sICAM-1 dan sVCAM-1 berkorelasi dengan kadar TGPP, tetapi tidak dengan TGP. Kadar sICAM-1 dipengaruhi sebesar 67% oleh TGPP, kadar insulin maksimal, dan GDPP. ($r^2 = 0,67$; $p<0,01$). Pada percobaan ini subjek mendapatkan makanan 1017 kalori dengan kandungan lemak 58 gram.¹²

Ceriello dkk pada penelitiannya terhadap populasi DM2 melaporkan bahwa hipertrigliserida pascaprandial meningkatkan kadar sICAM-1, sVCAM-1, dan sE-selectin. Stres oksidatif kemungkinan merupakan penyebab efek tersebut. Hal ini dibuktikan dengan menurunnya kadar nitrosamin, molekul adhesi, dan peningkatan TGPP yang lebih kecil setelah pemberian terapi simvastatin. Pada penelitian ini digunakan makanan yang mengandung lemak 75 g.¹³

Beberapa penelitian pada populasi AR yang mencoba mengkaitkan antara TG dengan penanda aktivasi endotel menggunakan TGP. Dessein dkk pada penelitiannya terhadap 74 pasien AR tidak mendapatkan adanya korelasi antara kadar TGP dengan penanda aktivasi endotel (sVCAM-1, sICAM-1, dan sE-selectin).¹⁵ Penelitian

oleh Pemberton terhadap 46 pasien AR dengan median durasi penyakit 12 tahun juga mendapatkan hasil serupa.

Penelitian ini mengikutsertakan pasien AR yang telah mendapat terapi MTX dengan dosis dan durasi penggunaan yang berbeda. Peneliti telah memasukkan MTX sebagai salah satu variabel perancu dengan menghitung dosis kumulatif MTX. Tetapi, efek MTX terhadap endotel mungkin tidak dapat dikuantifikasi hanya dengan menggunakan dosis kumulatif saja. Pertimbangan menggunakan pasien AR baru pada penelitian ini tidak mungkin dilakukan adalah karena terbatasnya waktu penelitian. Toms dkk melaporkan bahwa penggunaan terapi MTX pada AR dikaitkan dengan kadar TG yang lebih rendah. MTX juga diketahui mempengaruhi kadar molekul adhesi.³⁴

Pada penelitian ini tidak dilakukan pengendalian terhadap sejumlah variabel yang dapat mempengaruhi kadar TGPP, seperti komposisi diet dan aktivitas fisik. Peneliti tidak melakukan hal tersebut untuk lebih menyesuaikan dengan kondisi pasien sehari-hari. Penelitian oleh Plaisance dkk melaporkan bahwa aktivitas fisik yang dilakukan sebelum makan dapat menurunkan kadar puncak TGPP sebesar 18%.³⁵ Zhang dkk juga mendapatkan hasil serupa.³⁶

Pada penelitian ini, variabel yang mempengaruhi kadar sICAM-1 adalah kadar HDL. Penelitian oleh Rohde juga mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara sICAM-1 dan HDL ($r = -0,15$; $p < 0,001$).³⁷ Cockerill melaporkan bahwa HDL dapat menghambat ekspresi ICAM-1, VCAM-1, dan E-selectin di endotel. Proses inhibisi yang terjadi diduga berkaitan dengan penurunan kadar mRNA molekul adhesi tersebut.³⁸

Nilai DAS-28 ditemukan mempengaruhi kadar sE-selectin sebesar 17,4%. Klimiuk dkk mendapatkan hal serupa, di mana CRP mempengaruhi kadar sE-selectin sebesar 12,25% ($p < 0,05$).³⁹ Sebaliknya, Sodergren dkk melaporkan bahwa DAS-28 tidak berkaitan dengan sE-selectin tetapi memiliki korelasi negative dengan sL-selectin. Aktivitas penyakit yang tinggi akan menekan kadar sL-selectin. Bagaimana mekanisme patofisiologi hal ini masih perlu diteliti.²¹

Indeks massa tubuh ditemukan mempengaruhi kadar sE-selectin sebesar 12,5%. Pemberton dkk pada penelitiannya terhadap subjek AR mendapatkan korelasi positif antara sE-selectin dengan IMT ($r = 0,389$; $p < 0,01$). Begitu pula dengan Hwang dkk yang melakukan penelitiannya pada populasi subjek dengan penyakit jantung koroner ($r = 0,19$; $p < 0,001$).¹² Kadar sE-selectin telah dikaitkan dengan obesitas, terutama obesitas

sentral. Pada penelitian oleh Ito dkk terhadap wanita obese non-DM, didapatkan penurunan kadar sE-selectin seiring dengan menurunnya massa lemak tubuh ($r = 0,46$; $p < 0,01$).⁴⁰ Jaringan adiposa diketahui dapat menghasilkan mediator proinflamasi, diantaranya CRP, IL-1 β , dan MCP-1, yang dapat menyebabkan trauma vaskular dan menimbulkan aktivasi endotel.

Gula darah pascaprandial memberikan pengaruh sebesar 13,8% terhadap kadar sE-selectin. Penelitian Cieriello dkk terhadap pasien DM menemukan bahwa hiperglikemia pascaprandial secara independen dapat meningkatkan kadar molekul adhesi (sICAM-1, sVCAM-1, dan sE-selectin).¹¹

Kelebihan dan keterbatasan penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama yang mengevaluasi profil lipid pada populasi AR di Indonesia. Penelitian ini juga merupakan penelitian pertama yang mencoba mencari peran TGPP dalam peningkatan risiko kardiovaskular pada AR. Penelitian ini memberikan data mengenai profil lipid pasien AR di Indonesia, serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya yang bertujuan mengevaluasi risiko kardiovaskular pada AR.

Penelitian ini adalah suatu penelitian potong lintang untuk menilai korelasi antara TGPP dengan penanda biologis aktivasi endotel. Jenis studi yang terbaik untuk menilai peran TGPP dalam peningkatan risiko kardiovaskular pada AR sebenarnya adalah jenis kohort. Kohort retrospektif sulit dilakukan karena pemeriksaan profil lipid belum menjadi pemeriksaan rutin pada pasien AR. Kohort prospektif dapat dilakukan dengan mengikuti populasi sampel penelitian. Penelitian ini tidak dilakukan secara kohort prospektif dikarenakan keterbatasan waktu penelitian.

Pengambilan sampel darah pascaprandial dilakukan dalam jangka waktu 2-4 jam. Akan lebih baik bila jangka waktu pengambilan diseragamkan atau pengambilan darah dilakukan setiap jam sampai jam keempat atau keenam. Pengambilan sampel darah pada penelitian ini tidak dapat dilakukan dengan seragam karena keterbatasan pada laboratorium. Berdasarkan kepustakaan disebutkan bahwa puncak peningkatan TGPP pada populasi normal terjadi pada 1-4 jam setelah asupan makanan.³¹ Cieriello dkk pada penelitiannya mendapatkan bahwa peningkatan TGPP terjadi bersamaan dengan peningkatan penanda aktivasi endotel.¹¹

Diet dan aktivitas subjek dilaporkan dapat mempengaruhi kadar TGPP. Pada penelitian ini tidak

dilakukan pengendalian terhadap kedua variabel tersebut untuk lebih mendekati kondisi pasien sehari-hari.

Pada penelitian ini jumlah subjek penelitian yang diikutsertakan dalam penelitian adalah 50 subjek, lebih sedikit dibandingkan jumlah yang direncanakan pada awalnya (51 subjek). Koefisien korelasi untuk sICAM-1 terhadap TGPP didapatkan 0,07 dan untuk sE-selectin didapatkan sebesar 0,12. Berdasarkan data tersebut maka Z β penelitian ini untuk menilai hubungan antara sICAM-1 dan sE-selectin adalah 0,48 dan 0,82. Berdasarkan nilai Z β tersebut maka power penelitian ini untuk melihat hubungan antara sICAM-1 dan sE-selectin adalah 36,8% dan 58,6%. Jumlah sampel yang dibutuhkan apabila power penelitian menjadi 90% adalah 2151 dan 2098 subjek.

Generalisasi hasil penelitian

Pada bagian akhir pembahasan tesis ini perlu dibahas mengenai seberapa jauh hasil penelitian ini bisa diaplikasikan pada populasi yang lebih luas. Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel, maka penilaian generalisasi dilakukan terhadap validitas interna dan validitas eksterna I dan II.

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang menyelesaikan penelitian dapat mempresentasikan sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subjek. Pada penelitian ini terdapat kekurangan jumlah subjek penelitian yang diikutsertakan, yang mempengaruhi besar power penelitian yaitu sebesar 36,8% dan 58,6%. Pada penelitian ini terdapat variabel perancu yang juga mempengaruhi aktivasi endotel. Upaya menyingkirkan variabel perancu dilakukan melalui analisis multivariat. Pada analisis multivariat didapatkan pengaruh variabel perancu terhadap variabel dependen lebih besar. Pada penelitian dengan validitas interna yang kurang baik tidak dilakukan penilaian terhadap validitas eksterna.

SIMPULAN

Hubungan antara TGPP dengan sICAM-1 dan sE-selectin belum dapat dibuktikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008.
2. Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, Mease PJ, O'Dell JR, Pearson TA, et al. Ajc editor's consensus: Rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:442-47.
3. Kaplan M. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: Assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:405-26.

4. A-Zubieta J, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(12):1690-7.
5. Peters MJL, Van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(11):1571-9.
6. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. Eular evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31.
7. Freiberg JJ. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142-52.
8. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
9. Stensvold I, Tverdal A, Urdal P, Graff-Iversen S. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged norwegian women. *BMJ*. 1993;318:22.
10. Rubin D, Claas S, Pfeuffer M, Nothnagel M, Foelsch UR, Schrezenmeier J. S-icam-1 and s-vcam-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal. *Lipids in Health and Disease*. 2008;7(32).
11. Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Ros RD, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;53:701-10.
12. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules vcam-1, icam-1, and e-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Circulation*. 1997;96(12):4219-25.
13. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7:R634-43.
14. Klimiuk P, Fiedorczyk M, Sierakowski S, Chwiecko J. Soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:345-50.
15. Pemberton PW, Ahmad Y, H. B, Lokko D, Hider SL, AP Y. Biomarkers of oxidant stress, insulin sensitivity and endothelial activation in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study of their association with accelerated atherosclerosis. *BMC research notes*. 2009;2(83).
16. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;11:1580-5.
17. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:875-82.
18. Wallberg-Jonsson S, Ohman M-L, rantapaa-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33:373-9.
19. Svenson KL, Lithell H, Hällgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med*. 1987;147(11):1912-6.
20. Wallberg-Jonsson S, Gosta D, Owe J, Olivecrona G, Rantapaa-Dahlqvist S. Lipoprotein lipase in relation to inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine*. 1996;240:373-80.
21. Sodergren A, Kjell K, Boman K, Eriksson C, Lundstrom E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: Very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12:R158.
22. Yoo W. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J of Rheumatol*. 2004;31(9):1746-53.

22. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular comorbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23:71-82.
23. Fernandez-Real JM, Vayreda M RC, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, W. R. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1154-9.
24. Kim TH, Choi SE, Ha ES, Jung JG, Han SJ, Kim HJ, et al. Il-6 induction of tlr-4 gene expression via stat3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle. *Acta Diabetol*. 2011 [Epub ahead of print].
25. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e14328.
26. Brady SRE, Courten Bd, Reid CRM, Cicuttini FM, Courten MPJd, Liew D. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36:34-40.
27. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: Risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Epub ahead of print]. 2010.
28. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Trehanre GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47:1286-98.
29. Boyer J-F, Gourrau P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantina A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2010.
30. Langsted A, Freiberg JJ, BG N. Fasting and nonfasting lipid levels: Influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118:2047-56.
31. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: Association with the acute phase response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56:326-9.
32. Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: Role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624-9.
33. Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):30-8.
34. Plaisance EP, Mestek ML, Mahurin AJ, Taylor JK, Moncada-Jimenez J, Grandjean PW. Postprandial triglyceride responses to aerobic exercise and extended-release niacin. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):30-7.
35. Zhang JQ, Thomas TR, Ball SD. Effect of exercise timing on postprandial lipemia and hdl cholesterol subfractions. *Journal of Applied Physiology*. 1998;85(4):1516-22.
36. Rohde LEP, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1595-9.
37. Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15:1987-94.
38. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, et al. Soluble adhesion molecules (icam-1, vcam-1, and e-selectin) and vascular endothelial growth factor (vegf) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:804-9.
39. Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuga K, Kaji Y, et al. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2003;29(5-6):399-404.