

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medis

ICP & M (Indonesian J. Clin. Pathol. & Med. Lab.)	Vol. 21	No. 3	Hal. 1-118	Surabaya Maret 2018	ISSN 0914-4243
--	---------	-------	------------	------------------------	-------------------

Ditertbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

www.ijcpml.com, e-mail: ijcpml@icpml.com, terapan 4 September 2017

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

<i>Pneumatic Tube</i> terhadap Darah Rutin dan Laktat Dehidrogenase (<i>Pneumatic Tube on Routine Blood Test and Lactate Dehydrogenase</i>) Liong Boy Kurniawan, Asvin Nurulita, Uleng Bahrn	111-114
Biakan Metode <i>Tetrazolium Microplate Assay</i> Terkait Dahak Pasien Terduga Tuberkulosis Paru (<i>Detection in Tetrazolium Microplate Assay Culture Methods from Pulmonary Tuberculosis Suspected Sputum</i>) Rita Rachmayanti, Ida Parwati, Tiene Rostini, Sylvia Rachmayati	115-119
Adiponektin <i>High Molecular Weight</i> dan Kekakuan Vaskular di Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2 Terkait Gabungan <i>Glimepiride Metformin</i> Dosis Tetap (<i>High Molecular Weight Adiponectin and Vasculer Thickness in Diabetes Type 2 related to Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin</i>) Ari Sutjahjo	120-124
Angka Banding Neutrofil/Limfosit di Karsinoma Payudara (<i>Neutrofil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae</i>) Yuly Eko Prasetyo, Uleng Bahrn, Ruland DN. Pakasi	125-129
Agregasi Trombosit dan <i>Mean Platelet Volume</i> dengan Sindrom Metabolik Terkait Kegemukan (<i>Platelet Aggregation and Mean Volume With Metabolic Syndrome in Obesity</i>) Nindia Sugih Arto, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto	130-134
Diagnosis Tuberkulosis Paru Menurut Kecepatan Pemeriksaan Dahak (<i>Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Based on Frequency of Sputum Examination</i>) Larissa, Ida Parwati, A K Sugianli	135-137
Ragaman Genetik Gen Polimerase Virus Hepatitis B pada Pasien Hepatitis B Kronik dengan Pengobatan <i>Telbivudin</i> (<i>Genetic variation of Hepatitis B Virus Polymerase gene from chronic hepatitis B infected patient with telbivudine therapy</i>) Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	138-144
Protein Adhesin 38-kDa Mikobakterium Tuberkulosis dan Sel Makrofag Paru (<i>The 38 kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis and Macrophage of the Lung</i>) Maimun Zulhaidah A, Rahmawati, Bethasiwi Purbasari, Sumarno	145-152
Pola Bakteri dan Usia Pasien terhadap Prokalsitonin di Pneumonia Komunitas dan Nosokomial (<i>Bacterial Pattern and Patient's Age on Procalcitonin in Community and Hospital Acquired Pneumonia</i>) Coriejati, Mohammad Iqbal, Emmy Hermyanti Pranggono	153-157
<i>Aspergillus Glaucus Group</i> dan <i>Penicillium sp</i> di Ruang Operasi bedah Saraf (<i>Aspergillus Glaucus Group and Penicillium Sp in Neurosurgery Operating Theater</i>) Nurul Hasanah, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	158-161

Nilai Diagnostik IgA AntiVCA Antibodi <i>Epstein-barr</i> di Karsinoma Nasofaring (<i>Diagnostic Value of IgA antiVCA Epstein-Barr Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma</i>) Betty Agustina Tambunan, Aryati, Windu Nafika	162-169
Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus (<i>Blood Glucose Test Between Hexokinase With Glucose Oxidase and Glucose Dehydrogenase Methods in Diabetes mellitus</i>) Baharuddin, Asvin Nurulita, Mansyur Arif	170-173
B-thalassemia Trait Menggunakan Elektroforesis Mikrokapiler (<i>β-Thalassemia Trait Using Capillary Electrophoresis</i>) Nuryanti, Ratna Akbari Ganie, Adi Koesoema Aman	174-178
Lipoprotein(a) dan Kebahayaan Sindrom Koroner Akut {(<i>Lipoprotein(a) in Acute Coronary Syndrome</i>)} Ira Puspitawati, Setyawati, Dyah Wulan Anggrahini, Diah Saraswati, Aisyah Ratna Yuniarti	179-182
Kadar D-Dimer Plasma di Strok Iskemik Akut (<i>D-Dimer Plasma Levels in Ischemic Stroke</i>) Yessi Mayke, Adi Koesoema Aman, Y. Anwar	183-186
Adrenomedulin di Karsinoma Payudara dengan Metastasis (<i>Adrenomedullin's in Breast Cancer With Metastatic State</i>) Stefanus Lembar	187-190
Suhu Penyimpanan Kreatinin dan Asam Urat dalam Air Kemih Selama 24 Jam (<i>Storage Temperature For 24 Hours of Uric Acid in Urine</i>) AAN. Subawa, Sianny Herawati, I Nyoman Wandu, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka	191-195
TELAAH PUSTAKA	
Penyakit Virus Ebola (<i>Ebola Virus Disease</i>) Henny Elfira Yanti, Aryati	195-201
LAPORAN KASUS	
Malaria Kongenital (<i>Congenital Malaria</i>) Sri Wahyunie S, Nurhayana Sennang, D. Daud, Mansyur Arif	202-207
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	208-209

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 2 Maret 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

ADIPONEKTIN HIGH MOLECULAR WEIGHT DAN KEKAKUAN VASKULAR DI PENYAKIT DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKAIT GABUNGAN GLIMEPIRIDE METFORMIN DOSIS TETAP

(High Molecular Weight Adiponectin and Vasculer Thickness in Diabetes Type 2 related to Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin)

Ari Sutjahjo

ABSTRACT

Diabetic patients have the tendency to develop micro vascular and macro vascular complications due to the hyperglycaemic state. There are various types of oral hypoglycaemic agents available in Indonesia, nevertheless, these agents fail to decrease mortality and morbidity due to the endothelial dysfunction in diabetic patients. It is not yet known whether glimepiride metformin fixed dose combination is able to improve the serum High Molecular Weight (HMW) adiponectin and vascular stiffness which are important parameters of the cardiovascular risk factors. This study was to know the effect of glimepiride metformin fixed dose combination by investigation after 12 weeks of treatment towards HMW adiponectin level and vascular stiffness using ba-PWV in type 2 diabetes. This research was carried out by a Quasi experimental study with pre and post test design. The subjects were type 2 diabetes patients who came to the Endocrinology Outpatient Clinic at the Dr. Soetomo Hospital and 6 health centres in Surabaya during December 2010 to December 2011. In this study, measuring the HMW adiponectin level in plasma was by using ELISA method and the ba-PWV by using the V Serra-1000 before and after treatment with glimepiride metformin fixed dose for 12 weeks. Based on the thirty five type 2 diabetic patients who met the inclusion and exclusion criteria and who were enrolled in this study, after 12 weeks of treatment, the median HMW Adiponectin level was increased from 1736 ng/mL to 1770 ng/mL, which was statistically not significant ($p=0.317$). After 12 weeks treatment, the median of ba-PWV was decreased from 1580 cm/sec to 1450 cm/sec, which was statistically significant ($p=0.028$). The level of HMW adiponectin was not significantly different between before and after treatment. The level of brachial ankle Pulse Wave Velocity (ba-PWV) was significantly different between before and after treatment. Glimepiride metformin fixed dose combination decreases the vascular stiffness, which is one of the parameters of the endothelial dysfunction.

Key words: Type-2 diabetes mellitus, glimepiride metformin fixed dose, HMW adiponectin, vascular stiffness, ba-PWV

ABSTRAK

Pasien pengidap penyakit diabetes memiliki kecenderungan untuk terjadi komplikasi mikro dan makrovaskular akibat kondisi hiperglikemia. Ada berbagai jenis obat pencegah diabetes yang tersedia di Indonesia akan tetapi obat-obatan ini gagal untuk mengurangi angka kematian dan kesakitan terkait disfungsi endotel di pasien diabetes. Hingga saat ini masih belum diketahui apakah gabungan *glimepiride* dan *metformin* berdosisi tetap dapat memperbaiki level serum adiponektin. *High Molecular Weight* (HMW) dan kekakuan vaskular yang merupakan tolok ukur terpenting dari faktor bahaya kardiovaskular. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh gabungan pengobatan *glimepiride metformin* setelah diobati selama 12 minggu terhadap kadar HMW adiponektin dan kekakuan vaskular dengan menggunakan alat *brachial ankle Pulse Wave Velocity* (ba-PWV) di pasien diabetes tipe 2. Kajian yang dilakukan ini adalah kuasi percobaan dengan sebelum dan sesudah rancangan. Sampel adalah pasien diabetes tipe 2 yang datang ke poliklinik rawat jalan endokrin di rumah sakit Dr. Soetomo dan enam (6) pusat kesehatan masyarakat di Surabaya selama bulan Desember 2010 hingga Desember 2011, serta memenuhi patokan kesertaan dan bukan kesertaan. Pasien kemudian mendapatkan pengobatan dengan obat gabungan *glimepiride* dan *metformin* selama 12 minggu dan kemudian kadar adiponektin diukur dengan menggunakan metode ELISA serta diukur dengan menggunakan *V Serra-1000*. Sampel diambil dari 35 orang pasien DM tipe 2 yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan kesertaan. Kadar HMW adiponektin meningkat dari 1736 ng/mL menjadi 1770 ng/mL setelah 12 minggu, yang secara statistik tidak berbeda secara bermakna ($p=0,317$). Rerata dari ba-PWV berkurang dari 1580 cm/sec menjadi 1450 cm/sec setelah 12 minggu pengobatan, yang secara statistik sangat bermakna ($p=0,028$). Didasari hasil meneliti ini, kadar adiponektin HMW tidak berbeda bermakna sebelum dan setelah pengobatan, sedangkan kadar ba-PWV berbeda bermakna sebelum dan sesudah hal tersebut. Gabungan *glimepiride* dan *metformin* terbukti mengurangi kekakuan vaskular, yang merupakan salah satu tolok ukur disfungsi endotel.

Kata kunci: Diabetes tipe 2, gabungan *glimepiride* dan *metformin* berdosisi tetap, adiponektin HMW, kekakuan vaskular, ba-PWV

PENDAHULUAN

Pasien penyakit diabetes melitus memiliki peningkatan bahaya terjadi penyakit jantung koroner dibandingkan dengan yang bukan diabetes.¹ Penurunan Hemoglobin Alc sebesar 1% dapat menurunkan bahaya infark miokard sebesar 14% dan komplikasi mikrovaskular 37%.² Patofisiologi komplikasi kardiovaskular pasien DM diawali dengan hiperglikemia dan hiperinsulinemia melalui jalur penumpukan *Advanced Glycation End product* (AGE), disfungsi endotel dan perubahan aktivitas substansi vasoaktif menyebabkan kekakuan di arteri.³ Disfungsi endotel dapat diukur dengan *non-invasive Pulse Wave Velocity* (PWV) yang merupakan tolak ukur kekakuan arteri.⁴ *Pulse Wave Velocity* (PWV) dapat diukur menggunakan alat *brachial ankle Pulse Wave Velocity* (ba-PWV).⁵ Adiponektin (Apo) *High Molecular Weight* (HMW) merupakan bentuk aktif hormon adiponektin, yang dilaporkan lebih unggul daripada jumlah keseluruhan adiponektin dalam meramalkan resistensi insulin dan sindrom metabolik.⁶

Beberapa obat untuk hiperglikemi oral telah diketahui dapat meningkatkan kadar adiponektin. *Glimepiride*, merupakan golongan sulfonilurea generasi ketiga, yang dilaporkan dapat meningkatkan kadar adiponektin bagi pasien DM tipe 2.⁷⁻⁹ *Glimepiride* juga dapat memperbaiki tolak ukur aterosklerotik yaitu penurunan ba-PWV pada penelitian oleh Khosiba⁹ dan Kholili.¹⁰ *Metformin* selain memiliki sifat mencegah hiperglikemia secara farmakologis, tetapi juga memiliki pengaruh penghambatan kejadian kerusakan sel endotel pembuluh darah.¹¹ Bentuk gabungan obat dosis tetap *glimepiride* dan *metformin* merupakan gabungan yang tepat dan sederhana meningkatkan sinergi obat untuk mencegah kelainan kardiometabolik dan meningkatkan kepatuhan minum obat pasien DM tipe 2. Saat ini belum ada penelitian yang mengaitkan pengaruh obat gabungan dosis tetap kedua obat tersebut terhadap kadar adiponektin dan nilai ba-PWV.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah percobaan berjarak tertentu (*quasi experimental*) dengan pendekatan rancangan sebelum dan sesudah uji. Sampel penelitian adalah pasien pengidap penyakit diabetes melitus tipe 2 yang datang berobat ke poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUD Dr. Soetomo Surabaya atau ke salah satu dari enam (6) Puskesmas rekanan (Puskesmas: Ngagel, Pucang Sewu, Mojo, Bendul Merisi, Pacar Keling dan Ketabang) selama

masa waktu 21 Desember 2010 sampai 23 Desember 2011 yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan.

Patokan kesertaan meliputi pasien yang berusia 40–<60 tahun. Mereka itu adalah pasien baru DM tipe 2 atau lama pengidap penyakit yang sama, tidak sedang dalam pengobatan OAD selama dua (2) bulan sebelum sampelnya diambil, kadar Alc-nya $\geq 7,0\%$ dan $< 10,0\%$ dan yang bersangkutan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan. Patokan bukan kesertaan adalah yang bersangkutan juga: terdapat penyakit infeksi akut secara diagnosis klinis, pengidap diabetes yang sedang mendapatkan pengobatan insulin, yang sedang mendapat pengobatan hipolipidemik statin dalam dua bulan terakhir sejak penelitian dilaksanakan, yang sedang mendapat pengobatan antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blocker* dan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor* dalam dua bulan terakhir sejak pengkajiannya, pada pemeriksaan laboratoris kadar SGOT/SGPT lebih dari tiga (3) kali dari batas atas normal, yang mengidap gagal jantung kongestif, perempuan hamil atau menyusui, perokok nyata aktif atau terdapat riwayat berhenti merokok kurang dari dua (2) bulan sejak diteliti dimulai, yang berriwayat sangat peka terhadap: sulfonilurea, sulfonamid, atau biguanid dan sedang berperan serta dalam penelitian klinik lainnya.

Patokan dikeluarkan dari penelitian, ialah mereka yang: mengalami pengaruh samping obat yang berat, tidak mematuhi tertib tata langkah penelitian dan tidak dapat melanjutkan penelitian, misalnya karena pindah ke luar kota.

Besar sampel 35, dengan pengambilan secara *consecutive sampling*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Panitia Kelaikan Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. No. 44/Panke.KKE/VII/2010. Beberapa metode pemeriksaan laboratorium yang dipakai adalah adiponektin HMW, glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam PP, HbA1c, insulin puasa, HOMA

Adiponektin HMW adalah suatu hormon atau protein yang dihasilkan oleh jaringan adiposit dan berperan dalam metabolisme energi dan lemak, berbentuk utuh dengan berat molekul > 400 kDa. Adiponektin HMW diukur pada minggu ke-0, minggu ke-8 dan minggu ke-12. Pengukuran adiponektin HMW pada penelitian ini dilakukan dengan metode *ELISA*, menggunakan alat *Daiichi Pure Chemicals Co, Ltd*-Jepang, satuan dalam ng/mL.

Pemeriksaan kadar glukosa darah pasien diabetes melitus tipe 2 yang dilakukan melalui darah vena setelah pasien puasa selama minimal 10 jam sebelum pemeriksaan. Pemeriksaan dilakukan pada saat penyaringan, minggu ke-0, minggu ke-2, minggu

ke-4, minggu ke-8 dan minggu ke-12, satuan dalam mg/dL.

Pemeriksaan kadar glukosa darah pasien diabetes melitus tipe 2 yang dilakukan melalui pengambilan darah vena 2 jam setelah pasien makan dengan porsi yang cukup. Pemeriksaan dilakukan pada saat penyaringan, minggu ke-0, minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-8 dan minggu ke-12, satuan dalam mg/dL.

HbA1c merupakan uji hemoglobin terglykasi yang disebut juga sebagai *glycohaemoglobin* atau hemoglobin glikosilasi. HbA1c diperiksa dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) memakai alat Dialisat. Pemeriksaan HbA1c dilakukan pada saat penyaringan dan pada minggu ke-12, satuan dalam %.

Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR), merupakan penilaian derajat resistensi insulin, dihitung dengan rumus:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin puasa } (\mu \text{ IU/ml}) \times \text{GDP (mmol/l)}}{22,5}$$

Nilai <4,0 berarti normal dan bila >4,0 berarti terjadi resistensi insulin. Penilaian HOMA-IR dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12.

Homeostasis Model Assesment of beta cell function (HOMA-B), merupakan penilaian derajat disfungsi sel- β pankreas dihitung dengan rumus:

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulin puasa } (\mu \text{ IU/ml})$$

Nilai 70–150% berarti normal dan bila <70% berarti disfungsi sel- β . Penilaian HOMA-B dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12.

Brachial ankle-Pulse Wave Velocity (ba-PWV) adalah kecepatan hantar gelombang nadi, diukur dengan menggunakan alat *Portable V-Serra 1000*. Pengukuran ba-PWV dilakukan pada minggu ke-0, minggu ke-8, minggu ke-12, satuan dalam cm/detik.

Tabel 3. Perubahan kadar adiponektin HMW sebelum dan sesudah mendapat pengobatan gabungan *glimepiride metformin* dosis tetap selama 12 minggu

Variabel	Median	P*
Apn sebelum perlakuan (ng/mL)	1736,0 (293–6673)	0,317
Apn sesudah perlakuan pasca pengobatan (ng/mL)	1770,0 (355–7207)	

* dianalisis dengan *Wilcoxon Signed Rank Test* (2-tailed significance)

Tabel 4. Perubahan nilai Ba-PWV sebelum dan sesudah diobati gabungan *glimepiride metformin* dosis tetap selama 12 minggu

Variabel	Median	P*
Ba-PWV sebelum perlakuan (cm/detik)	1580,0 (1205–2540)	0,028
Ba-PWV sesudah perlakuan (cm/detik)	1450,0 (1160–2195)	

* dianalisis dengan *Wilcoxon Signed Rank Test* (2-tailed significance)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 40 pasien penyakit diabetes melitus yang memenuhi patokan kesertaan dan yang bukan, tetapi hanya 35 subjek yang dapat mengikuti penelitian ini sampai selesai. Dengan demikian, yang dapat dianalisis hanya perbedaan kadar adiponektin HMW dan nilai ba-PWV antara sebelum serta sesudah perlakuan.

Rerata usia subjek adalah $51,20 \pm 5,1$ tahun, dengan usia termuda 41 tahun dan tertua 59 tahun. Rerata lama menderita DM adalah $16,49 \pm 23,4$ bulan, sebanyak 13 (37,1%) di antaranya adalah pasien DM baru dan belum pernah mendapatkan pengobatan. Berdasarkan status gizi, rerata BMI baik sebelum dan sesudah pengobatan subjek berada di atas nilai yang normal, yaitu $26,6 \pm 4,7$ kg/m² dan $26,5 \pm 4,7$ kg/m².

Rerata kadar glukosa darah puasa dan dua (2) jam pasca makan mengalami penurunan 42,85 mg/dL dan 44,26 mg/dL. Kadar HbA1c dan *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), juga mengalami penurunan sebesar 1,14% dan 0,87.

Tabel 1. Ciri subjek penelitian berdasarkan umur, lama DM dan BMI (n=35)

Variabel	Rerata
Umur (tahun)	$51,20 \pm 5,1$
Lama DM (bulan)	$16,49 \pm 23,4$
BMI pre (kg/m ²)	$26,6 \pm 4,7$
BMI post (kg/m ²)	$26,5 \pm 4,7$

Tabel 2. Ciri subjek penelitian berdasarkan profil glukosa darah (n=35)

Variabel	Minggu awal (0)	Minggu ke-12
GDP (mg/dL)	$165,91 \pm 61,2$	$123,06 \pm 34,1$
GD 2 jam PP (mg/dL)	$251,77 \pm 62,7$	$207,51 \pm 80,9$
HbA1c (%)	$9,08 \pm 5,0$	$9,42 \pm 5,9$
Insulin (μ U/dL)	$3,66 \pm 2,3$	$2,79 \pm 1,7$
HOMA-IR	$35,10$ (4,7–355,5)*	$54,00$ (14,6–530,5)*
HOMA-B		

Rerata kadar insulin dan median HOMA-B mengalami kenaikan sebesar $0,34 \mu\text{U/dL}$ dan $18,9\%$.

Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna median kadar adiponektin HMW antara sebelum dan sesudah perlakuan ($p > 0,05$). Meskipun demikian, median kadar adiponektin HMW mengalami peningkatan sebesar $34,0 \text{ ng/mL}$ setelah 12 minggu perlakuan.

Secara statistik terdapat perbedaan bermakna median ba-PWV antara sebelum dan sesudah perlakuan ($p < 0,05$), dengan nilai ba-PWV yang menurun sebesar 130 cm/detik .

Jumlah penyakit DM tipe 2 di Indonesia meningkat tajam pada umur pertengahan ($35\text{--}54$ tahun). Pada penelitian ini, didapatkan rerata umur subjek penelitian $51,2 \pm 5,11$ tahun, yang selaras dengan penelitian Kholili di Surabaya dengan rerata umur $50,75 \pm 5,05$ tahun¹⁰ dan Nagasaka di Jepang dengan usia rerata 59 ± 2 tahun.⁷ Jumlah penyakit DM meningkat secara berangsur-angsur sejalan dengan peningkatan Indeks Masa Tubuh (IMT). Hasil survei di Indonesia mendapatkan jumlah penyakit DM di BB normal $4,4\%$, kelebihan berat badan $7,3\%$ dan kegemukan $9,1\%$. Nilai rerata BMI subjek penelitian ini saat sebelum perlakuan adalah $26,6$ kegemukan, penurunan sebesar $0,1 \text{ kg/m}^2$ selama 12 minggu perlakuan menunjukkan bahwa gabungan *glimepiride metformin* dosis tetap tidak banyak menurunkan BMI pasien DM tipe 2. Hasil yang sama dijumpai pada penelitian oleh Tsunekawa⁸, di mana penurunan BMI setelah pemberian *glimepiride* selama 12 minggu sebesar $0,3 \text{ kg/m}^2$. Hasil berbeda didapatkan pada penelitian oleh Koshiba dengan masa pengamatan 28 minggu, didapatkan penurunan BMI bermakna dengan pemberian pengobatan tunggal *glimepiride* atau *metformin*⁹. Berdasarkan hasil mengukur secara serial yang dilakukan pada penelitian ini didapatkan penurunan rerata nilai HbA1c, GDP, gula darah sesudah makan (*post prandial*) dan HOMA-IR antara sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil ini menunjukkan pengaruh utama *glimepiride* sebagai insulin *secretagogue*, sehingga terjadi sekresi insulin dari pankreas serta pengaruh *metformin* dalam memperbaiki kepekaan insulin, yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pengobatan tunggal *glimepiride* dapat menurunkan nilai HbA1c antara $1,0\text{--}2,0\%$, sedangkan *metformin* $1,5\%$. Peningkatan rerata insulin dan HOMA-B terjadi antara sebelum serta sesudah perlakuan, hasil yang hampir sama juga didapatkan pada penelitian Tsunenawa.^{8,10}

Eksresi gen adiponektin dikendalikan oleh kondisi stres metabolik dan beberapa hormon serta faktor yang terlibat dalam pengaturan fungsi yang terkait metabolik. Pada pengamatan epidemiologis penurunan kadar adiponektin dapat dikurangi dengan intervensi pengobatan melalui pemberian

bahan agonis *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR- γ) seperti: *Thiazolidinedion* (TZD) dan pengobatan hipoglikemik (*glimepiride*).¹³ *Glimepiride* dapat bertindak sebagai aktivator PPAR- γ adalah antara sebesar $16\text{--}25\%$ dari kadar terbanyak yang dimiliki TZD.¹² Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna rerata kadar adiponektin HMW sebelum dan sesudah perlakuan ($p > 0,05$). Adiponektin HMW setelah perlakuan mengalami peningkatan sebesar $34,0 \text{ ng/mL}$ dari awal $1736,0$ ($293\text{--}6673$) menjadi $1770,0$ ($355\text{--}7207$) ng/mL . Hal ini dianggap karena ada variabel perancu (faktor: keturunan, BMI, jenis kelamin, dislipidemia, lama pengidapan DM dan hipertensi) yang tidak dapat dikendalikan selama pemilihan sampel penelitian. Berbeda dengan penelitian ini, pada penelitian oleh Nagasaka⁷ dan Tsunekawa⁸ didapatkan peningkatan kadar adiponektin setelah pemberian *glimepiride* selama 12 minggu dengan nilai $6,61 \pm 3,06 \text{ ug/mL}$ menjadi $10,2 \pm 7,14 \text{ ug/mL}$ dan dari $22,1 \pm 2,7$ menjadi $28,5 \pm 2,8 \text{ ug/mL}$.^{7,8} Pada penelitian oleh Koshiba dengan waktu pengamatan yang lebih panjang selama 28 minggu, didapatkan peningkatan kadar adiponektin yang bermakna setelah pemberian *glimepiride* dari $8,56 \text{ ug/mL}$ menjadi $15,26 \text{ ug/mL}$.⁹ Pada penelitian oleh Kholili, dengan jumlah peserta penelitian yang hampir sama dengan penelitian ini, didapatkan hasil rerata adiponektin HMW meningkat yang bermakna setelah diberikan *glimepiride* selama 12 minggu, yaitu $6,42$ ($3,78 \pm 13,88$) ug/mL menjadi $8,28$ ($3,78 \pm 17,61$) ug/mL .¹⁰ Perbedaan hasil meneliti ini dibandingkan dengan kegiatan sebelumnya dapat dikarenakan semua subjek penelitian yang dilakukan Kholili adalah pasien DM tipe 2 langsung (*naïve*), sedangkan pada penelitian ini hanya 22 orang pasien DM semacam itu (55%). Di samping itu pada penelitian oleh Kholili, didapatkan nilai BMI dan insulin puasa lebih rendah, yaitu $25,54 \pm 3,75 \text{ kg/m}^2$ dan $8,55$ ($2,22\text{--}29,18$) $\mu\text{U/mL}$ secara berurutan.¹⁰ Kadar adiponektin didapatkan rendah di pasien diabetes dibandingkan dengan yang sehat atau TGT.

Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan kekakuan pembuluh darah dengan pengukuran ba-PWV yang bermakna ($p < 0,05$) antara sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil sama juga didapatkan pada penelitian oleh Koshiba dan Kholili, yaitu terdapat penurunan nilai ba-PWV disertai perbaikan pengendalian glukosa, lipid dan penurunan HOMA-IR. Vasodilatasi endotel yang dimediasi NO terganggu akibat hiperglikemia dan resistensi insulin di pengidap diabetes melitus. Hiperglikemia menghambat hasilan NO dengan menyekat pembuatan dan aktivasi eNOS dan peningkatan ROS. Resistensi insulin mengakibatkan aktivasi enzim petanda protein *kinase C*, menghambat *phosphatidyl inositol-3* (PI-3) *kinase*

(*eNOS agonist pathway*) dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan mekanisme secara langsung yang mengganggu hasil *Nitric Oxide (NO)*. *Glimepiride* mengakibatkan perbaikan metabolisme lipid, fungsi endotel akibat pembuatan *nitric monoxide* dan memiliki pengaruh antioksidan, sehingga memiliki pengaruh antisklerotik.⁹ *Metformin* telah diketahui memiliki pengaruh perlindungan terhadap pembuluh darah. Hal ini bukan hanya karena pengaruh perbaikan glikemia saja. Beberapa telitian yang ada, menunjukkan metformin dapat memperbaiki fungsi endotel, homeostasis, inflamasi pembuluh darah, stres oksidatif dan perbaikan fungsi mikrosirkulasi yang berperan dalam pengaruh perlindungan metformin terhadap pembuluh darah.³ Gabungan pengobatan *glimepiride* dan *metformin* pada penelitian ini terbukti dapat memperbaiki kekakuan pembuluh darah yang diukur dengan ba-PWV.

SIMPULAN

Rerata kadar adiponektin HMW pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna sebelum dan sesudah perlakuan ($p > 0,05$). Pengobatan gabungan *glimepiride* dan *metformin* dosis tetap pada penelitian ini terbukti dapat memperbaiki kekakuan pembuluh darah yang diukur dengan ba-PWV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khamaisi M, Wexler ID, Skirha J. Cardiovascular disease in type 2 diabetics: epidemiology, risk factors and therapeutic modalities. *IMAJ*, 200; 35: 801–806.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405–12.
3. Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y. Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose. *Hypertension*, 2006; 47: 180–188.
4. Pong-hong L, Yan W, Xin-xue L. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is associated with impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. *Chin Med J*, 2006; 119: 1866–1870.
5. Popele VBM, Grobde DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS. Association between arterial stiffness. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460.
6. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*, 2008; 14: 741–751.
7. Nagasaka S, Tanaguchi A, Aiso Y, Yatagai T, Nakamura T, Nakai Y, Fukushima M, Kuroe A, Ishibashi A. Effect of glimepiride on serum adiponectin level in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2215.
8. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, Nomura N, Miyazaki A and Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2003; 26: 285–289.
9. Koshiha K, Nomura M, Nakaya N, and Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. *The Journal of Medical Investigation*, 2006; 53: 87–94.
10. Kholili U. Efek glimepiride terhadap kadar adiponektin-high molecular weight (HMW) dan kekakuan vaskuler pada diabetes mellitus tipe-2. Penelitian karya akhir untuk mendapatkan keterangan keahlian Ilmu Penyakit Dalam, Departemen – SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSU Dr. Soetomo, Surabaya, 2008; 55–61.
11. Vitale C, Mercuro G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Metformin Improves Endothelial Function in Patients with Metabolic Syndrome. *J. Intern Med*, 2005; 1258: 250–6.
12. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, Makashima M, Matsuda M, Shimomura I. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator – activated receptor γ agonistic activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005; 280: 23653–23659.
13. Han SH, Quon MJ, Kim J and Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease. Response to therapeutic interventions. *JACC*, 2007; 49: 531–8.