

Korelasi antara kadar serum trigliserida dan nilai *carotid intima media thickness* pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik

G Kambayana^{1*}, Pande Ketut Kurniari¹



Background: Early atherosclerosis and its complications are currently the main problems causing morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE). Early detection and diagnosis of atherosclerosis is performed using ultrasound (USG) B-mode by measuring the mean carotid intima media thickness (CIMT). One of the risk factors of atherogenesis that are still controversy and have not been studied are triglycerides.

Objective: This study aimed to determine the correlation between serum triglyceride levels and CIMT mean values in patients with SLE at Sanglah Hospital.

Method: Design of the study was an analytic cross sectional study. The inclusion criteria in this study were 12-year-old or better male and female SLE patients, willing to participate in the study by signing informed consent. The exclusion criteria in this study were patients with other autoimmune diseases, diabetes, obesity, end-stage chronic kidney disease, hypertension, malignancy, smokers. Serum triglyceride levels were tested from blood samples and CIMT mean values were measured with B-mode ultrasound.

Results: From 54 samples, data characteristics were all females, median of age 31.5 (15-57) years, disease duration 44.5 ± 5.408 months, body mass index 20.48 ± 0.541 kg / m², serum triglyceride 168.46 ± 17.49 mg / dL and mean CIMT 0,475 (0,28-0,84) mm. Those data were analyzed with Spearman correlation, between serum triglyceride level and mean value of CIMT were $r=0,391$ and $p=0,003$.

Conclusion: Conclusion of this study was that there was a moderate mean correlation between serum triglyceride levels and CIMT mean values in patients with SLE in Sanglah Hospital.

Keywords: anaphylactic shock, cardiac, arrhythmia, supraventricular tachycardia

Latar belakang: Aterosklerosis dini dan komplikasinya saat ini merupakan masalah utama penyebab morbiditas dan mortalitas pada lupus eritematosus sistemik (LES). Deteksi dan diagnosis aterosklerosis dini dilakukan menggunakan ultrasonografi (USG) B-mode dengan mengukur nilai rerata *carotid intima media thickness* (CIMT). Salah satu faktor risiko atherogenesis yang masih kontroversi dan belum banyak diteliti adalah trigliserida.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara kadar serum trigliserida dan nilai rerata CIMT pada pasien-pasien dengan LES di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar.

Metode: Penelitian berupa studi potong lintang analitik. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Pasien LES berusia 12 tahun atau lebih baik pria maupun wanita, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan penyakit autoimun lainnya, diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronik stadium akhir, hipertensi, keganasan, perokok. Dilakukan pemeriksaan kadar serum trigliserida dari sampel darah dan pemeriksaan nilai rerata CIMT dengan USG B-mode.

Hasil: Dari 54 sampel, karakteristik data yang seluruhnya perempuan, didapatkan umur 31,5 (15-57) tahun, durasi sakit $44,5 \pm 5,408$ bulan, indeks masa tubuh $20,48 \pm 0,541$ kg/m², serum trigliserida $168,46 \pm 17,49$ mg/dL dan rerata CIMT 0,475 (0,28-0,84) mm. Analisis dengan korelasi Spearman, antara kadar serum trigliserida dan nilai rerata CIMT didapatkan nilai $r=0,391$ dan $p=0,003$.

Simpulan: Terdapat korelasi sedang bermakna antara kadar serum trigliserida dan nilai rerata CIMT pada pasien-pasien dengan LES di RSUP Sanglah.

Kata kunci: syok anafilaksis, jantung, aritmia, takikardi supraventrikuler

¹Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

*Korespondensi:
G Kambayana; Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
gede_kambayana@yahoo.com

Diterima: 12 Oktober 2019
Disetujui: 15 November 2019
Diterbitkan: 22 Desember 2019



PENDAHULUAN

Pasien-pasien dengan lupus eritematosus sistemik (LES) mengalami peningkatan kejadian kardiovaskular yang didasari terjadinya aterosklerosis yang terjadi lebih cepat dan pada usia yang lebih muda. Aterosklerosis yang terjadi lebih cepat dan pada usia yang lebih muda ini dikenal dengan aterosklerosis dini atau aterosklerosis prematur.^{1,2}

Studi-studi yang dilakukan untuk diagnosis aterosklerosis subklinis pada pasien-pasien dengan LES menggunakan ultrasonografi (USG) B-mode untuk mengukur carotid intima media thickness atau plak sudah banyak dilakukan. Pada pasien-pasien dengan LES didapatkan proporsi aterosklerosis yang cukup bermakna dari populasi tersebut.³⁻⁶

Paradigma lama mengemukakan bahwa aterosklerosis merupakan kelainan pada dinding pembuluh darah arteri akibat penumpukan lemak yang kemudian secara pasif akan membentuk plak. Pemahaman ini sekarang sudah tidak sesuai karena dari berbagai studi yang ada menempatkan peranan aktivitas sistem imun yang mengatur akumulasi dinamik kolesterol yang teroksidasi.⁷ Konsep ini merupakan dasar yang menjelaskan tingginya kejadian aterosklerosis pada penyakit-penyakit dengan gangguan sistem imun termasuk LES.

Banyak faktor yang terlibat dalam proses atherogenesis, yang dimulai dengan disfungsi endotel sampai terbentuknya plak. Pada pasien-pasien dengan LES, disfungsi endotel memiliki peran yang sangat penting dalam patogenesis aterosklerosis.⁸ Faktor tradisional Framingham, faktor risiko non tradisional dan faktor risiko spesifik terkait LES berkontribusi dalam proses tersebut.⁹ Salah satu faktor risiko yang masih kontroversi dan belum banyak diteliti adalah trigliserida.

Efek dari kadar trigliserida terhadap risiko penyakit jantung koroner masih kontroversial. Kadar trigliserida yang tinggi dalam darah, bersama dengan menurunnya bioavailabilitas dari *nitric oxide*, dapat memicu disfungsi dari endotel. Lipoprotein yang kaya akan trigliserida akan menstimulasi adhesi dari leukosit ke permukaan dari endotel. Lipoprotein kaya trigliserida yang diproduksi oleh kilomikron dan kolesterol VLDL diduga memiliki efek aterogenik secara *in vivo*. Lipoprotein kaya trigliserida yang besar akan mengalami hidrolisis menjadi partikel-partikel yang lebih kecil pada permukaan pembuluh darah arteri sebelum memasuki intima. Bentuk yang lebih kecil ini akan mengalami hidrolisis kembali di intima. Partikel kecil ini dapat membawa lima kali lipat kolesterol ke makrofag seperti halnya kolesterol LDL. Hal ini yang menyebabkan lipoprotein kaya trigliserida ini diduga sangat aterogenik, sehingga kadar serum trigliserida dapat menjadi marker dari faktor risiko aterosklerosis.¹⁰⁻¹²

Hasil studi meta analisis menunjukkan peningkatan dari kadar serum trigliserida berkaitan dengan peningkatan

risiko kejadian kardiovaskular sebesar 30% pada laki-laki dan 70% pada wanita.¹⁰ Meskipun belum ada studi yang mengukur secara langsung dari bagian-bagian lipoprotein kaya trigliserida ini seperti apoB-48, apoB-100 dan apoC-III, beberapa studi mencoba menghubungkan lipoprotein kaya trigliserida dengan aterosklerosis pada penyakit dengan sindrom metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar serum trigliserida dengan CIMT pada pasien-pasien dengan LES di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

METODE

Penelitian ini berupa studi observasional dengan pendekatan potong lintang analitik terhadap pasien-pasien dengan LES di RSUP Sanglah Denpasar selama bulan Oktober-Desember 2015. Populasi target adalah seluruh pasien LES dewasa yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUP Sanglah Denpasar

Penelitian ini berada dalam ruang lingkup departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Rematologi. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien LES dewasa yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUP Sanglah Denpasar.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Pasien LES berusia 12 tahun atau lebih baik pria maupun wanita, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan penyakit autoimun lainnya, diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronik stadium akhir, hipertensi, keganasan, perokok.

Pengukuran kadar serum trigliserida dilakukan pengambilan darah serum, kemudian dilakukan pemeriksaan dengan metode enzymatic (GPO/PAP), colorimetric assay, panjang gelombang 512 nm menggunakan mesin Beckman Coulter CX9. Pengukuran CIMT dilakukan dengan USG *B-mode* (Alpinion ecube5 *linear probe* 7,5-12 MHz), dikerjakan oleh satu operator (ahli radiologi yang terlatih). Pengukuran ketebalan tunika intima dilakukan pada tiga titik di kedua sisi arteri karotis. Tiga titik dimaksud adalah pada arteri karotis komunis (10 mm sebelum bulbus), bulbus (5-10 mm kranial bulbus), dan arteri karotis interna (10 mm setelah percabangan aliran). Rerata CIMT adalah nilai rerata CIMT dari keenam titik yang diukur.¹⁹ Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus:

$$n = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right)^2 + 3$$

dimana n = jumlah sampel minimal yang diperkirakan, $Z\alpha$ = kesalahan tipe I, $Z\beta$ = kesalahan tipe II, dan r = koefisien korelasi, maka dengan kesalahan tipe I sebesar 5% ($Z\alpha=0,645$), kesalahan tipe II sebesar 80% ($Z\beta=0,842$), dan r sebesar

0,35, didapatkan jumlah sampel minimal sebesar 50 orang. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif. Data yang terkumpul dianalisis dengan menggunakan perangkat komputer. Korelasi antara kadar serum trigliserida dan CIMT dianalisis dengan korelasi Pearson dan bila distribusi tidak normal digunakan korelasi Spearman. Nilai kemaknaan yang digunakan adalah 0,05.

HASIL

Selama bulan Oktober-Desember 2015, didapatkan 54 sampel yang memenuhi kriteria dan bersedia berpartisipasi. Karakteristik sampel tercantum pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik data subjek penelitian

| Variabel | Hasil |
|--|-------------------|
| Umur (tahun) | 31,5 (15-57) |
| Durasi sakit (bulan) | 44,5 ± 5,408 |
| MEX-SLEDAI | 2,7 ± 0,414 |
| Indeks masa tubuh (kg/m ²) | 20,48 ± 0,541 |
| Leukosit (10 ³ /μL) | 8,8 (2,89-32,5) |
| Limfosit 10 ³ /μL) | 1,87 ± 0,187 |
| Hb (g/dL) | 12 (7-16) |
| MCV (fL) | 82,45 (72-101) |
| MCH (pg) | 27 (21-34) |
| Trombosit (10 ³ /μL) | 259 (42-537) |
| BUN (mg/dL) | 15,2 ± 1,18 |
| Serum kreatinin (mg/dL) | 0,89 ± 0,05 |
| Kolesterol (mg/dL) | |
| Total | 209,59 ± 7,293 |
| HDL | 54,5 (14-99) |
| LDL | 113 (12-225) |
| Trigliserida | 168,46 ± 17,49 |
| Gula darah acak (mg/dL) | 95,51 ± 3,279 |
| Rerata CIMT (mm) | 0,475 (0,28-0,84) |

MCV: Mean Corpuscular Volume, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, BUN: Blood urea nitrogen, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, CIMT: carotid intima media thickness

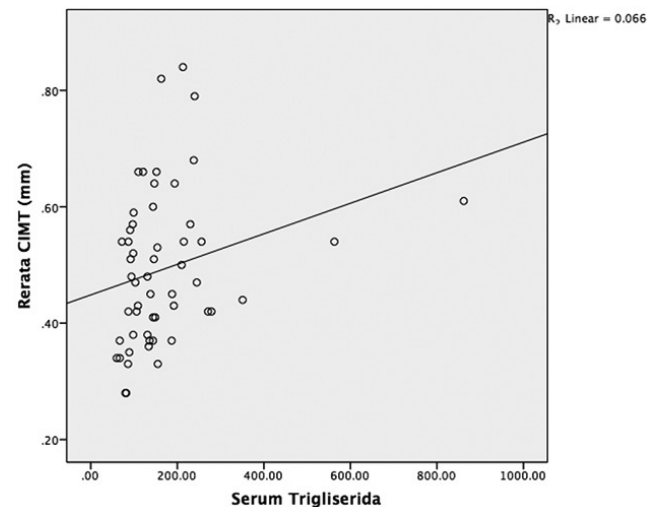
Seluruh sampel berjenis kelamin wanita. Kadar rerata serum trigliserida sebesar 168,46 ± 17,49 mg/dl. Nilai rerata CIMT didapatkan nilai median 27,5 mm dengan skor minimum 19 mm dan maksimum 30 mm.

Setelah dilakukan analisis korelasi dengan uji korelasi Spearman, ditemukan korelasi sedang bermakna antara kadar serum trigliserida dengan nilai rerata CIMT, dengan koefisien korelasi sebesar 0,391 dan nilai signifikansi 0,003, seperti ditunjukkan pada **Tabel 2**. Korelasi tersebut juga digambarkan dalam *scatter plot* seperti ditunjukkan pada **Gambar 1**.

Tabel 2. Analisis korelasi kadar serum Trigliserida dan nilai rerata CIMT dengan uji korelasi Spearman

| Korelasi | r | p |
|------------------------|-------|-------|
| Kadar Hb dan skor MMSE | 0,391 | 0,003 |

r: koefisien korelasi; p: nilai signifikansi



Gambar 1. Scatter plot korelasi antara serum trigliserida dengan nilai rerata CIMT.

DISKUSI

Pada pasien-pasien dengan LES didapatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular dengan dasar aterosklerosis dini. Hipertrigliseridemia merupakan salah satu faktor risiko kardiovaskular, karena kondisi ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif dan disfungsi endotel, yang akan menjadi titik awal proses aterosklerosis.

Trigliserida akan dibawa dalam bentuk VLDL dan bagian-bagian kecilnya terutama saat kondisi puasa dan dalam bentuk kilomikron dan bagian-bagian kecilnya pada saat setelah makan. Istilah trigliserida kaya lipoprotein secara umum dikaitkan dengan kedua bentuk tadi. Trigliserida kaya lipoprotein berperan baik secara langsung terhadap pembentukan plak diikuti penetrasi pada dinding arteri dengan permeabilitas endotel yang meningkat atau secara tidak langsung dengan pelepasan produk lipolitik yang dapat mengaktifasi jalur proinflamasi pada sel endotel.^{12,13}

Hipertrigliserida pada pasien-pasien LES dapat merupakan bagian dari sindrom metabolik. Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata serum trigliserida yang lebih tinggi dibandingkan nilai normal. Hal yang sama didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Khairy dkk.¹⁴



Pengukuran nilai CIMT dengan USG B-mode merupakan metode pemeriksaan yang noninvasif dan kuantitatif yang mampu mengevaluasi perubahan awal dari pembuluh darah. Penelitian-penelitian yang ada menunjukkan bahwa peningkatan dari nilai CIMT berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung iskemik. Peningkatan dari nilai CIMT pada arteri karotis berkaitan langsung dengan peningkatan dari risiko infark miokard meskipun tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya.

Studi yang dilakukan oleh Sharma dkk didapatkan peningkatan dari trigliserida merupakan faktor risiko peningkatan dari CIMT pada pasien dengan diabetes.¹⁵ Studi lain oleh Pannacciulli dkk pada populasi sehat didapatkan juga didapatkan korelasi yang positif dari CIMT dan trigliserida.¹⁶ Pada studi yang dilakukan oleh Khairy dkk, pada kelompok pasien LES dengan penyakit kardiovaskular memiliki kadar trigliserida yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien LES tanpa penyakit kardiovaskular, yang secara statistik bermakna.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif sedang bermakna antara kadar serum trigliserida dengan nilai rerata CIMT ($r = 0,391$; $p = 0,003$). Kadar serum trigliserida yang tinggi dapat merupakan salah satu faktor risiko untuk aterosklerosis dini pada pasien-pasien dengan LES.

Kelemahan yang terdapat pada penelitian ini ialah besar sampel yang tidak terlalu besar. Selain itu, cara pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*, bukan merupakan dengan cara pengambilan secara probabilitas.

SIMPULAN

Terdapat korelasi sedang bermakna antara kadar serum trigliserida dan nilai rerata CIMT pada pasien dengan LES di RSUP Sanglah Denpasar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, dkk. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(5): 1384-1396.
2. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, dkk. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62:881-887.
3. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, dkk. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2013;349:25.
4. Smrzova A, Horak P, Skacelova M, dkk. Intima media thickness measurements as a marker of subclinical atherosclerosis in SLE patient. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):404-411.
5. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, dkk. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: comparable risk with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):308-312.
6. Wu GC, Liu HR, Leng RX, dkk. Subclinical atherosclerosis in patient with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):22-37.
7. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated Atherosclerosis in patients with SLE-mechanism and management. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8:214-223.
8. Thomas GN, Tam LS, Tomlinson B, dkk. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the causes and possible prevention. *HKMJ*. 2002;8:26-32.
9. Sheane BJ, Urowitz MB, Gladman DD. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus-epidemiology, risk factors, subclinical assessment and future study. *Rheumatol Curr Res*. 2013;S5:004.
10. Endorgan D, Gullu H, Caliskan M, dkk. Fasting hypertriglyceridaemia increases carotid intima-media thickness and impairs coronary microvascular functions in non-obese middle aged woman but not in men. *Heart*. 2006;92:259-260.
11. Cabezas MC, Erkelens DW. Triglycerides and atherosclerosis: to fear or fast. *The Netherland Journal of Medicine*. 2000;56:110-118.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, dkk. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
13. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(6):544-552.
14. Khairy N, Ezzat Y, Naeem N, dkk. Atherosclerosis biomarkers in female systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular diseases. *The Egyptian Rheumatologist*. 2016;39(1):7-12.
15. Sharma AK, Sharma R, Aloona SP, dkk. Correlation of postprandial hypertriglyceridemia with carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2016;5(4):1014-1017.
16. Pannacciulli N, De Pergola G, Ciccone M, dkk. Effect of familial history of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults. *Diabetes Care*. 2003;26:1230-1234.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).