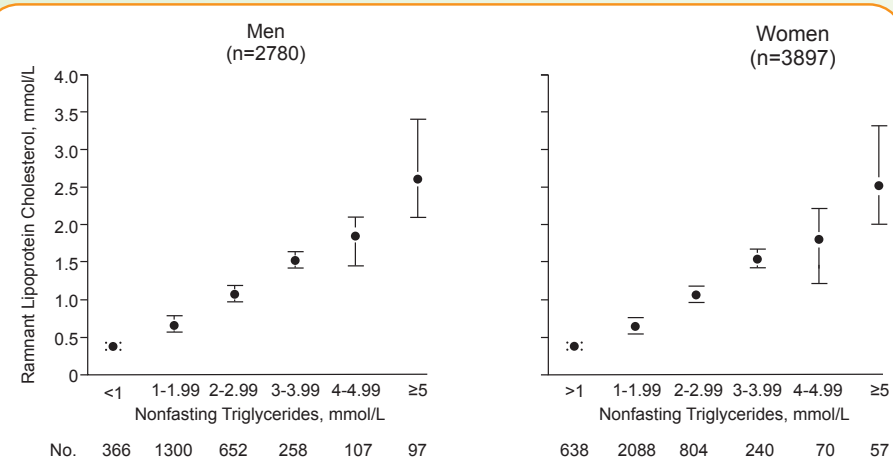


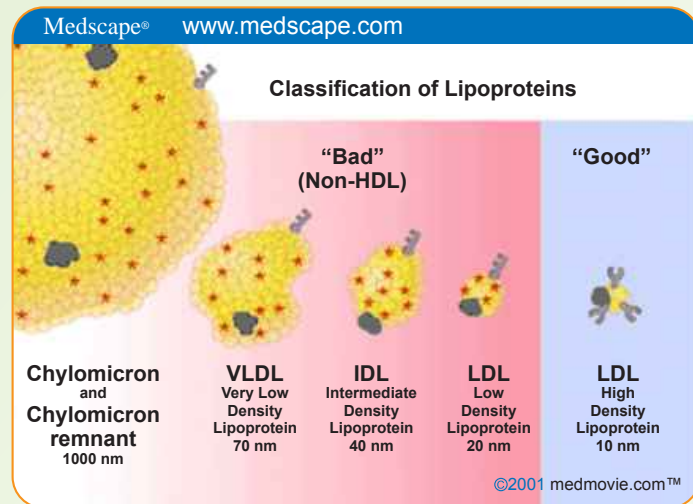
## Kesimpulan

Kadar kolesterol merupakan salah satu faktor utama yang penting dalam meramalkan risiko penyakit kardiovaskular. Namun lipoprotein yang kaya akan trigliserida, termasuk partikel *remnant*, juga mungkin akan sangat berbahaya sebagai risiko penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan trigliserida puasa dikhawatirkan tidak memerhatikan potensi dari partikel *lipoprotein remnant* yang didapat dari asupan makanan sebelum puasa dilakukan dimana kemungkinan partikel-partikel tersebut dapat "terjebak" di dinding arteri sebelum dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan trigliserida tanpa puasa dapat digunakan untuk memprediksi penyakit kardiovaskular dan diindikasikan dapat mencerminkan partikel-partikel *remnant* dalam arteri yang merupakan awal proses aterosklerosis. Namun hal ini masih terkendala karena belum adanya batasan atau nilai rujukan untuk trigliserida tanpa puasa.

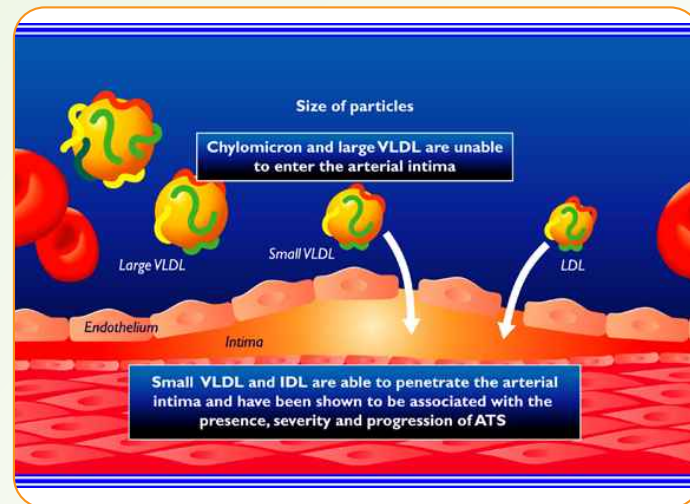


Values are median and interquartile range (error bars). To convert triglycerides to mg/dL, divide values by 0.0113; and remnant lipoprotein cholesterol to mg/dL, divide values by 0.0259. These levels were measured in 6677 of the original participants from the Copenhagen City Heart Study. These participants also had non-fasting triglycerides and remnant lipoprotein cholesterol levels measured at the 1991-1994 examination. For each increase in nonfasting triglyceride levels of 1 mmol/L (88.5 mg/dL) for both men and women,  $P < .001$  by unpaired *t* test vs individuals with less than 1 mmol/L (<88.5 mg/dL) in nonfasting triglyceride levels.

**Gambar 3.** Peningkatan kadar *Lipoprotein remnant* berkorelasi dengan peningkatan kadar trigliserida tanpa puasa. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar *lipoprotein remnant* sangat dipengaruhi oleh tingkatan trigliserida tanpa puasa di dalam darah.



**Gambar 4.** Klasifikasi Lipoprotein. Struktur *Lipoprotein remnant* merupakan struktur yang amat berbahaya bagi kesehatan karena sangat mempengaruhi faktor risiko PJK.



**Gambar 5.** Proses terjadinya aterosklerosis yang dimulai dengan masuknya partikel-partikel *lipoprotein remnant* yang mampu menembus dinding endotel.

## Daftar Pustaka

1. What are Triglycerides?. <http://www.high-triglycerides.com/> 9-12-2011.
2. Bansal, S., Buring, J.E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F.M. and Ridker, P.M. Fasting compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *J A M A* 2007; 298 (3): 309-316.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J A M A* 2001; 285 (19): 2486-2497.
4. Mary, M. Kimberly.. Lipids and Lipoproteins: The Value of the CDC Lipid Standardization Program. *Clin Lab News* 2011; 37:11.
5. Nordestgaard, B.G.. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *J A M A* 2007; 298 (3): 299-308.
6. Ridker, P.M.. Fasting versus Nonfasting Triglycerides and the Prediction of Cardiovascular Risk: Do We Need to Revisit the Oral Triglycerides Tolerance Test?. *Clin Chem* 2008; 54 (1): 11-13.
7. Rifai, N., Warnick, G.R. and Dominiczak, M.H.. Handbook of Lipoprotein Testing, 2<sup>nd</sup> ed., American Association for Clinical Chemistry, Inc, 2000 p.214-216.
8. Warnick, G.R. and Nakajima, K. Fasting versus Nonfasting Triglycerides: Implications for Laboratory Measurements. *Clin Chem* 2008;54 (1): 14-16.

## Pemeriksaan Trigliserida Tanpa Puasa

### EDITORIAL

#### Kadar Trigliserida tanpa puasa

Pemeriksaan kadar trigliserida biasanya distandarkan pada keadaan setelah puasa 12 jam. Hal ini disebabkan karena pemeriksa ingin menghindari pengukuran kadar trigliserida yang berasal dari kilomikron setelah makan (eksogen). Diketahui bahwa pada keadaan normal, maka kilomikron akan dibersihkan dari sirkulasi dalam jangka waktu 6-9 jam setelah makan. Apabila setelah puasa 12 jam, disamping kadar trigliserida endogen, trigliserida dari eksogen juga masih terukur maka ditafsirkan ada gangguan metabolisme kilomikron (Fredrickson tipe I dan V). Pedoman-pedoman untuk penafsiran hasil lipid termasuk trigliserida sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular (PKV) semuanya berdasarkan keadaan puasa.

Namun akhir-akhir ini telah berkembang pemikiran baru bahwa sehari-hari kebanyakan manusia berada dalam keadaan tanpa puasa (*post prandial*) lebih lama dibandingkan dalam keadaan puasa. Zilversmit DB pada tahun 1979 sudah mengemukakan hasil percobaannya dengan binatang dan manusia bahwa kilomikron *remnant* dan LDL dapat mengalami ambilan oleh sel arteri, dan aterosklerosis terjadi pada fase *postprandial*.<sup>1</sup> Eberly LE et al. menyimpulkan dari *Multiple Risk Factor Intervention Trial* bahwa prevalensi trigliserida tanpa puasa lebih tinggi dan pemeriksaannya lebih mudah daripada puasa.<sup>2</sup> Kemudian telah diteliti kadar lipid tanpa puasa untuk diperkirakan lipid sebagai faktor risiko PKV. Berbagai penelitian a.l. *Copenhagen Study*, *Women's Health Study*, *European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Studies* mendapatkan

bahwa kadar trigliserida tanpa puasa ternyata merupakan faktor penduga yang terbaik untuk PKV dibandingkan dengan kadar lipid jenis lain. Sarwar N et al. yang melakukan meta-analisis pada 10.158 kasus dengan kejadian PKV di antara 262.525 subyek dalam 29 *Western Prospective Studies* mendapatkan rasio *Odds* yang disesuaikan sebesar 1,72 dengan *confidence interval* (CI) 95% [1,56-1,90]. Mereka juga mendapatkan pada *EPIC-Norfolk Studies* dimana dipantau sebanyak 1.933 peserta selama 4 tahun, rasio *Odds* yang disesuaikan sebesar 1,57 dengan CI 95% [1,10 - 2,24]. Pada *Copenhagen Study*, 7.587 perempuan dan 6.394 laki-laki dipantau selama 26 tahun dan disimpulkan bahwa peningkatan puncak kadar trigliserida merupakan hasil dari partikel *remnant* yang belum "dibersihkan" dan hal ini menyebabkan risiko aterosklerosis. Pada *Women's Health Study*, Bansal S et al. meneliti 26.509 perempuan sehat (20.118 puasa dan 6.391 tanpa puasa) dan memantau mereka selama median 11,4 tahun. Mereka mendapatkan hasil bahwa kadar trigliserida tanpa puasa berhubungan dengan kejadian kardiovaskular, tidak tergantung pada faktor-faktor risiko tradisional, kadar lipid lainnya, dan penanda resistensi insulin, sebaliknya pengaruh kadar trigliserida puasa hanya sedikit. Setelah dilakukan penyesuaian, kadar trigliserida tanpa puasa tetap mempertahankan hubungan tidak tergantung yang kuat dengan kejadian kardiovaskular, untuk peningkatan kadar tertill rasio risiko (*hazard*) 1,44 dengan CI 95% [0,90-2,29], dan 1,98 [1,21-3,25] [ $P = .006$  untuk kecenderungan]. Pada kelanjutan penelitian ini, Mora S et al. mendapatkan dari perbandingan kadar lipid data dasar

dengan kejadian kardiovaskular (754 puasa; 207 tanpa puasa) bahwa trigliserida, kolesterol HDL, rasio kolesterol total/HDL, dan apolipoprotein A-1 memprediksi PKV bila diperiksa dalam keadaan tanpa puasa.<sup>3-6</sup> Matikainen N et al. dan O'Keefe JH et al. menyimpulkan bahwa bukti-bukti telah meyakinkan peran trigliserida tanpa puasa, yang dibawa dalam kilomikron (dan VLDL), sebagai suatu dismetabolik *postprandial*, merupakan faktor risiko tidak tergantung terhadap PKV dan kematian.<sup>7-8</sup>

Kesulitannya adalah belum ada nilai batas untuk menetapkan/menilai besarnya faktor risiko dari kadar trigliserida tanpa puasa tersebut. Bravo E et al. mengusulkan penetapan kadar trigliserida setelah makan suatu santapan baku, semacam uji toleransi trigliserida oral.<sup>9</sup>

**Prof. Dr. Marzuki Suryatmadja, SpPK (K)**

#### Daftar pustaka:

1. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-485.
2. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1077-1083.
3. 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;298:299-308.
4. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309 -16.
5. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
6. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting Compared With Nonfasting Lipids and Apolipoproteins for Predicting Incident Cardiovascular Events. *Circulation* 2008;118:993-1001.
7. Matikainen N, Taskinen MR. Postprandial Triglyceride-rich Lipoproteins in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Future Lipidology* 2008;3(5):531-543.
8. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2007;100:899-904.
9. Bravo E, Napolitano M, Bootham KM. Postprandial Lipid Metabolism: The Missing Link Between Life-Style Habits and the Increasing Incidence of Metabolic Diseases in Western Countries? *The Open Translational Med J*, 2010, 2, 1-131.

#### Pendahuluan

Trigliserida merupakan jenis lemak (lipid) darah yang ikut menyusun molekul lipoprotein dan berfungsi sebagai sarana transportasi energi dan menyimpan energi. (*Gambar 1*) Asam lemak yang berasal dari trigliserida dimanfaatkan

sebagai sumber energi yang diperlukan oleh otot-otot tubuh untuk bekerja atau disimpan sebagai cadangan energi dalam bentuk lemak / jaringan adiposa.<sup>1</sup> Namun, seperti halnya yang terjadi dengan kelebihan kolesterol atau glukosa darah, kadar trigliserida yang berlebihan dalam darah dapat

melahirkan berbagai masalah kesehatan.

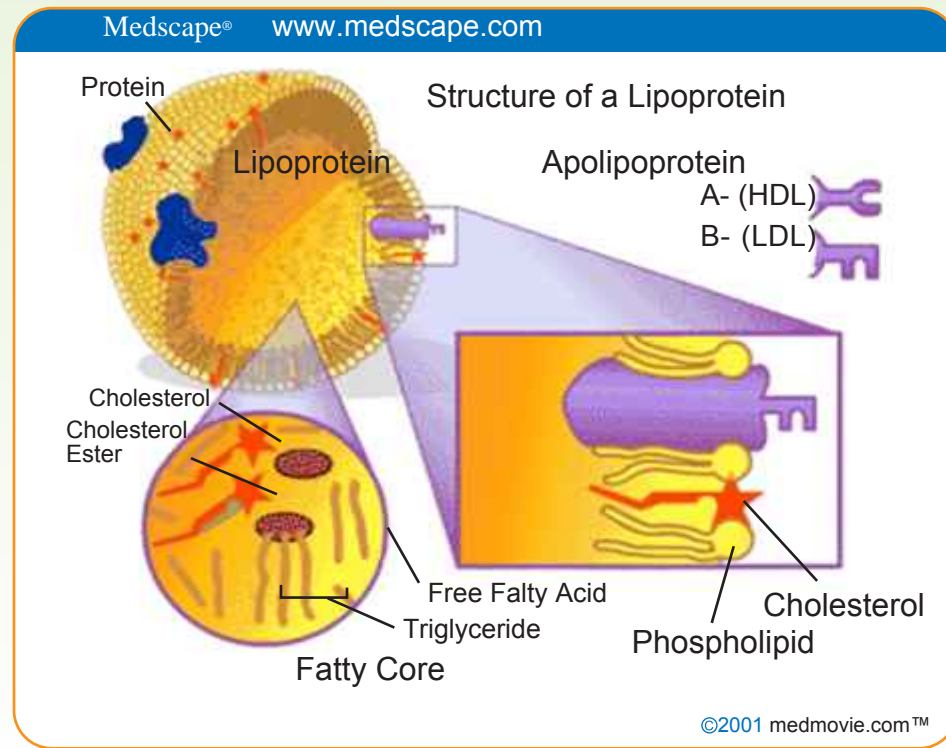
NCEP (*National Cholesterol Education Program*) pada ATP (*Adult Treatment Panel*) III menemukan bukti bahwa trigliserida juga dapat berperan sebagai penanda terjadinya timbunan plak di dinding pembuluh darah.<sup>4</sup> Selain

risiko penyakit kardiovaskular, kadar trigliserida yang tinggi juga mempunyai peranan dan kontribusi pada penyakit pankreatitis. Mengingat pentingnya pemantauan kadar trigliserida, NCEP-ATP III merekomendasikan agar kadar trigliserida tetap berada di bawah nilai batas 150 mg/dL (Tabel 1). Dengan semakin berkembangnya informasi mengenai peranan trigliserida dalam penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus, maka trigliserida sudah dimasukkan ke dalam faktor risiko yang perlu diperiksa secara berkala.<sup>8</sup>

### Pemeriksaan Trigliserida Tanpa Puasa

NCEP-ATP III mensyaratkan puasa 12 jam sebelum melakukan pemeriksaan trigliserida. Hal tersebut dikarenakan hasil pengukuran kadar trigliserida akan meningkat apabila pasien tanpa puasa. Sebagaimana diketahui, trigliserida berasal dari produksi tubuh (endogen) dan juga dari asupan makanan (eksogen). Lemak dalam asupan makanan akan diubah oleh sistem pencernaan menjadi kilomikron yang mengandung banyak trigliserida. Waktu 12 jam merupakan waktu yang ideal bagi trigliserida yang berasal dari makanan untuk dieliminasi oleh tubuh, dan trigliserida yang diukur adalah trigliserida yang berasal dari tubuh. Selain itu, digunakannya pemeriksaan pada kondisi puasa karena hasil pemeriksaan trigliserida akan dipakai sebagai salah satu acuan penetapan kadar kolesterol LDL dengan menggunakan metoda perhitungan Friedewald. Bila nilai trigliserida yang didapat sangat tinggi karena adanya tambahan kadar trigliserida eksogen, maka hasil perhitungan akan tidak tepat dan membuat bias hasil kolesterol LDL menjadi rendah palsu. Karena itu rumus Friedewald mensyaratkan kadar trigliserida < 400 mg/dL.

Pemeriksaan trigliserida puasa dapat meramalkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner dengan penghitungan trigliserida total. Hal tersebut telah lama dilakukan secara rutin di laboratorium klinik manapun. Namun mayoritas pasien selalu atau lebih banyak berada dalam kondisi *post prandial*. Oleh karena itu dirasakan perlu untuk mencari data terkait dengan kondisi ini termasuk kadar trigliserida. Daugherty et al. dan Rapp J.H. et al. yang disitasi oleh Ridker P.M. et al. menyatakan bahwa kadar trigliserida plasma dapat meningkat secara substansial setelah makan, puasa seolah-olah menghindarkan tingkat variabilitas terkait dengan makan dan memberikan perkiraan yang lebih stabil untuk penilaian risiko. Namun,



Gambar 1. Struktur Lipoprotein dan keberadaan Trigliserida dalam struktur tersebut.

Kadar Trigliserida	Risiko PKV
< 150 mg/dL	Normal
150-199 mg/dL	Cukup tinggi
200-499 mg/dL	Tinggi
≥ 500 mg/dL	Amat tinggi

PKV = Penyakit Kardiovaskular

Tabel 1. Klasifikasi NCEP - ATP III terhadap Serum Trigliserida

lipid *post prandial* dapat memainkan peranan penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular karena *post prandial lipoprotein remnant*-kaya trigliserida dapat menembus lapisan sel endotel dan masuk ke ruang subendotelial, selanjutnya berkontribusi pada pembentukan sel busa (*foam cell*) yang merupakan ciri dari aterosklerosis dini. Peningkatan kadar trigliserida *post prandial*, melalui kadar tinggi atau bersihan (*clearance*) yang tertunda, mungkin juga merupakan respons abnormal pada *oral fat load* yang mencerminkan resistensi insulin, suatu kondisi yang berhubungan dengan sejumlah kelainan metabolik yang mempengaruhi individu untuk penyakit kardiovaskular.<sup>2</sup> Ridker PM et al. juga membandingkan hasil dari pemeriksaan antara trigliserida puasa dengan trigliserida tanpa puasa. Para peneliti mencoba melihat pengaruh dari trigliserida puasa dan tanpa puasa terhadap penyakit jantung koroner.

Artikel yang dimuat dalam *Journal of the American Medical Association* tahun 2007 ini membandingkan metoda perhitungan antara trigliserida puasa dengan trigliserida tanpa puasa untuk memprediksi kemungkinan penyakit kardiovaskular. Dari hasilnya disimpulkan bahwa trigliserida puasa maupun trigliserida tanpa puasa dapat menunjukkan prediksi terjadinya penyakit kardiovaskular di masa yang akan datang, dengan dihubungkan juga oleh faktor-faktor risiko lain seperti usia, tekanan darah, dan juga merokok.

Pemeriksaan trigliserida puasa dan trigliserida tanpa puasa memperlihatkan adanya kesamaan pada setiap kejadian dalam 1.000 orang pasien (Tabel 2). Hal tersebut menggambarkan bahwa pemeriksaan trigliserida tanpa puasa juga mampu meramalkan terjadinya penyakit jantung koroner di akan datang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar trigliserida tanpa puasa memiliki kelebihan dibandingkan dengan kadar trigliserida puasa dalam memprediksi penyakit kardiovaskular.<sup>2</sup>

	Triglyceride Quintile					P for Trend
	1	2	3	4	5	
Fasting (n=20 118)						
Triglyceride level, mg/dL	≤73	74-98	99-132	133-184	≥185	
No. of participants	3915	3981	4133	4052	4037	
No. of events	61	87	115	155	241	
Event rate per 1000 person-y	1.41	1.98	2.55	3.52	5.55	
Model 1 <sup>a</sup>	1 [Reference]	1.49 (1.08-2.05)	2.01 (1.49-2.71)	1.93 (1.43-2.60)	3.02 (2.27-4.02)	<.001
Model 2 <sup>b</sup>	1 [Reference]	1.26 (0.91-1.73)	1.50 (1.10-2.04)	1.26 (0.91-1.73)	1.61 (1.16-2.25)	.02
Model 3 <sup>c</sup>	1 [Reference]	1.18 (0.85-1.64)	1.41 (1.03-1.93)	1.08 (0.78-1.51)	1.27 (0.90-1.78)	.60
Nonfasting (n=6391)						
Triglyceride level, mg/dL	≥85	86-113	114-154	155-214	≥215	
No. of participants	1273	1233	1320	1273	1292	
No. of events	18	2-	43	47	87	
Event rate per 1000 person-y	1.28	1.47	2.97	3.38	6.27	
Model 1 <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.90 (0.47 - 1.72)	1.78 (1.02-3.10)	1.72 (0.99-2.98)	2.81 (1.68-4.73)	>.001
Model 2 <sup>b</sup>	1 [Reference]	0.83 (0.43-1.61)	1.57 (0.89-2.78)	1.41 (0.79-2.55)	2.09 (1.13-3.86)	.003
Model 3 <sup>c</sup>	1 [Reference]	0.89 (0.45-1.75)	1.63 (0.90-2.96)	1.60 (0.87-2.95)	1.99 (1.05-3.78)	.02

Tabel 2. Perbandingan kejadian penyakit jantung koroner pada pemeriksaan kadar trigliserida puasa dengan trigliserida tanpa puasa.

Peneliti lainnya, Warnick & Nakajima serta Rifai N et al. menyebutkan bahwa pada pemeriksaan trigliserida puasa, biasanya tidak menghitung atau memerhatikan potensi yang disebabkan oleh *lipoprotein remnant* di dalam arteri. *Lipoprotein remnant* merupakan partikel yang sangat mirip dengan LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan memiliki kolesterol lebih banyak dibandingkan dengan protein pada susunannya. *Lipoprotein remnant* yang dihasilkan dari asupan makanan ke dalam tubuh ternyata memiliki kontribusi dan peranan terhadap risiko terjadinya aterosklerosis.<sup>5,7</sup>

Penelitian-penelitian sebelumnya tentang trigliserida yang fokus terhadap trigliserida puasa, tidak memerhatikan dan memperhitungkan potensi dari partikel *lipoprotein remnant*. Seiring meningkatnya kadar trigliserida tanpa puasa, maka kadar *lipoprotein remnant* juga meningkat. Trigliserida tanpa puasa diindikasikan dapat mencerminkan peningkatan kadar partikel *lipoprotein remnant*. Hasil tersebut ditunjukkan dari hasil penelitian yang menunjukkan meningkatnya partikel *lipoprotein remnant* karena adanya asupan makan (Gambar 3).<sup>5</sup>

Beberapa jam setelah makan dan tergantung pada jenis makanannya, didapatkan banyak sekali partikel-partikel *remnant* di dalam arteri. Oleh karena itu, akan dimungkinkan partikel-partikel *remnant* tersebut menempel dan "terjebak" di dalam dinding arteri. Sewaktu diperiksa kadar trigliserida puasa, kadar trigliserida dalam darah telah berkurang, namun partikel-partikel *remnant* tersebut kemungkinan telah terjebak di dalam dinding arteri. Maka partikel-partikel yang telah menempel dan terjebak tersebut kemungkinan tidak terbaca sebagai potensi risiko ketika dilakukan perhitungan trigliserida puasa. Partikel-partikel *lipoprotein remnant* yang merupakan bagian dari lipoprotein kaya trigliserida yang berasal dari asupan makanan terpenetrasi ke dalam

intima arteri, dan akhirnya terjebak di dalam dinding arteri. Hal tersebut menjadi awal mula penyebab terjadinya aterosklerosis (Gambar 5).<sup>5-8</sup>

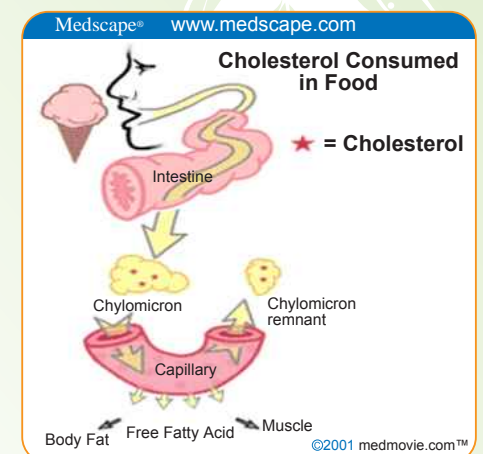
Karena partikel-partikel *remnant* yang berasal dari asupan makanan dapat masuk ke arteri dan menyebabkan aterosklerosis, maka peningkatan kadar trigliserida tanpa puasa mungkin dapat diindikasikan sebagai adanya peningkatan kadar partikel *lipoprotein remnant* yang bersifat aterogenik. Hal ini disebabkan semua sel manusia dapat mendegradasi trigliserida tetapi tidak dapat mendegradasi kolesterol, dan *lipoprotein remnant* sama halnya seperti LDL yang dapat membawa banyak kolesterol. Kolesterol tersebut merupakan partikel sisa (*remnant*) yang apabila masuk ke dalam arteri, dapat menyebabkan aterosklerosis. Dalam hal tersebut, pasien dengan kelainan genetik, yang membawa lebih banyak *lipoprotein remnant*, dapat menyebabkan aterosklerosis yang lebih cepat, dan pasien yang mengidap hipertrigliseridemia memiliki risiko yang lebih besar terhadap kematian karena kardiovaskular.<sup>5</sup>

### Catatan tambahan bidang Laboratorium.

#### Beberapa gangguan (*interference*) yang mungkin terjadi dalam pemeriksaan trigliserida, adalah:

1. **Gliserol:** Karena penetapan kadar trigliserida didasarkan reaksi dengan gliserol maka adanya gliserol endogen dapat menyebabkan nilai hasil pemeriksaan enzimatik trigliserida menjadi terlalu tinggi (tinggi palsu). Oleh karena itu sebaiknya laboratorium menggunakan metode enzimatik dengan *glycerol blanking*, dimana gliserol endogen dihilangkan dahulu sebelum mengukur kadar trigliserida.

- Asam Askorbat:** Asam askorbat bersifat antioksidan dan reduktor sehingga dapat menyebabkan gangguan pada reaksi oksidasi/reduksi yang dipergunakan dalam rangkaian reaksi penetapan kadar trigliserida.
- Bilirubin:** Kadar bilirubin yang tinggi dapat menyebabkan gangguan dalam metode kolorimetri.
- Hemolisis:** Hemolisis yang berlebihan dapat mengganggu reaksi dan kolorimetri (spektrofotometri).
- Carryover** (kesalahan hasil suatu sampel yang disebabkan oleh pengaruh dari sampel yang diperiksa sebelumnya) Kesalahan ini biasa ditemukan pada instrumen kimia klinik yang bersifat *random access*. Kesalahan tersebut dapat menyebabkan bias data sebesar 10-15%.<sup>7</sup>



Gambar 2. Manusia membutuhkan lemak sebagai sumber energi, dan biasanya sebagian besar dalam bentuk trigliserida. Setelah makanan dicerna di dalam saluran pencernaan, dan lemak diserap masuk ke dalam usus maka di sel usus dibentuk kilomikron. Melalui pembuluh limfe kilomikron kemudian masuk ke sirkulasi dan mengalami hidrolisis dimana asam lemak bebas yang dihasilkan akan dipakai untuk energi di sel otot dan juga disimpan sebagai cadangan energi di jaringan adiposa, maka terbentuk kilomikron *remnant* (sisa) di sirkulasi 2.