

JURNAL MEDIKA MOEWARDI

PELINDUNG

Direktur RSUD Dr. Moewardi
Dekan FK UNS Surakarta

PENASEHAT

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr. Moewardi
Wakil Direktur Umum RSUD Dr. Moewardi
Wakil Direktur Keuangan RSUD Dr. Moewardi

PENANGGUNG JAWAB

Ka. Bag Pendidikan & Penelitian

WAKIL PENANGGUNG JAWAB

Ka. Sub Bag. Penelitian & Perpustakaan

DEWAN REDAKSI

Ketua :

Dr. Adi Prayitno, drg. M.Kes

Anggota:

Tonang Dwi Ardyanto, dr,SpPK,PhD

Dr. Sugiarto, dr.,SpPD-FINASIM

Dr. Sri Sulistyowati, dr.SpOG(K)

Dr. Ida Bagus Budi, dr.,SpBD

Endang Dewi Lestari, dr. SpA(K).MPH

Prasetyadi Mawardi, dr.,SpKK

PENYUNTING

Prof.Dr.Zainal Arifin Adnan, dr.SpPD-KR,FINASIM

Prof.Dr.Suradi, dr.SpP(K).MARS

Dr. Soetrisno, dr.SpOG(K)

Prof.Dr. Haryono Karyosentono, dr.SpKK(K)

HUMAS

Ellysa, dr

Gini Ratmanti, SKM. M.Kes

Dra. Anggita Pratami Langsa, MM

SEKRETARIAT

Moch Ari Sutejo

Leo Haryo Satyani, S.Sos

Wahyu Dwi Astuti

Alamat Redaksi

Bagian Pendidikan & Penelitian

RSUD Dr. Moewardi

Jl. Kol. Soetarto 132

Telp. (0271) 634634 Ext 153 Fax (0271) 666954

Surakarta

E-mail medikamoewardi@yahoo.co.id

PENGANTAR REDAKSI

Pertama-tama kami panjatkan puji syukur kehadirat Alloh SWT atas segala rahmad dan hidayahNya sehingga majalah ilmiah “**Jurnal Medika Moewardi**” dapat memasuki tahun ke 3. Semoga perjalanan kedepan akan lebih banyak memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan kedokteran pada khususnya dan kesehatan pada umumnya.

Penelitian bidang kedokteran khususnya dan kesehatan umumnya telah mengalami kemajuan yang sangat pesat, dimana telah banyak diungkap hal-hal yang dahulu masih bersifat abu-abu (*borderline*) menjadi bersifat tegas dan jelas, yaitu masuk ke hal yang benar (putih) atau yang salah (hitam). Sehingga ada kepastian yang dapat dipercaya.

Terungkapnya ranah-ranah abu-abu tersebut seperti kita ketahui bersama bahwa bahasan penelitian pada makhluk hidup telah mencapai ranah quantum (yaitu *proton*, *electron* dan *neutron*). Artinya seseorang mengalami kelainan atau sakit adalah terlalu banyak *electron* (muatan negatif) dalam tubuhnya.Selanjutnya dengan banyak terungkapnya tentang keberadaan kondisi pasien penanganannya akan **lebih cepat, tepat, nyaman dan mudah**.

Kedepan dengan kebiasaan meneliti dan mempublikasikan hasil penelitian dapat menjadi referensi dan meningkatkan pengetahuan dokter dalam menangani pasiennya. Dan bagi institusi pelayanan kesehatan dalam hal ini RSUD Dr. Moewardi dapat lebih akurat dalam penanganan penyakit pasien yang akhirnya meningkatkan kepercayaan publik.

DAFTAR ISI

Pengantar Redaksi	
Daftar Isi	
Lamanya Penyembuhan Acne Vulgaris Menggunakan Terapy Azitromisin Oral Plus Nanolight Pulse Laser	1
Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar hs-CRP dan TGF-β1 Pada Pasien DM Tipe 2	7
Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar Nitrit Oksida Dan Kecepatan Aliran Vena Porta Pada Pasien Sirosis Hati	19
Pengaruh Pemberian Premedikasi <i>Alprazolam</i> Pada Kadar <i>IL-6</i> Serum Terkait Dampak Stres	27
Perbedaan Kadar HSP-90 Pada Ketuban Pecah Dini Aterm Dan Normal.....	33
Pedoman Penulisan Naskah	

LAMANYA PENYEMBUHAN ACNE VULGARIS MENGGUNAKAN THERAPY AZITROMISIN ORAL PLUS NANOLIGHT PULSE LASER

Prasetyadi Mawardi

Bagian/SMF I.K. Kulit dan Kelamin FK UNS/RSUD Dr. Moewardi
Surakarta
prasetyadimawardi@yahoo.com

ABSTRAC

Introduction:

Various therapies are done in acne vulgaris, such as topical therapies, systemic treatments, and laser and light therapy. Acne vulgaris (AV) is an inflammatory cutaneous disorder involving the pilosebaceous unit affecting 70-80% of adolescents and young adults. The factors that influence AV pathogenesis are sebaceous gland hyperplasia with seborrhea, abnormal desquamation of sebaceous follicle epithelium (comedogenesis), and increased bacterial colonization of the follicle (*Propionibacterium acnes*).

Aims/Goals/Objectives:

The aim of this study was to investigate the healing of AV by 500mg Azitromycin plus Nanolight Pulse Laser therapy.

Materials and Methods:

All patients were given 500mg Azitromycin, orally thrice weekly for 9weeks. Besides, Nanolight Pulse Laser (IPL-Sybaritic® 304203B/USA) with 410nm wavelength filter, energy 3, subpulse 2 PIP, *fluence* energy 11.2 J-21 J, duration 10msec, offtime 20msec. one in 3weeks for 9weeks, and also Nicotinamid Topical Gel every morning and night (Niacef® gel). Patients were examined by Global Acne Grading Score (GAGS) at baseline (0 week), 3 weeks, 6 weeks, 9 weeks, and 12 weeks.

Results:

Thirty-three patients in 2012-2013 were affected by acne vulgaris. Sixteen patients (48.48%) were in 2012 and 17 patients (51.52%) were in 2013. Twenty patient was female (60.6%) and 13 male (39.4%). Two patients (6.06%) aged below 18 years old, 29 patients (87.88%) aged 18-30 years old, two patients (6.06%) aged above 30 years old. According to GAGS, 16 patients (48.48%) were mild AV, nine patients (27.28%) were moderate AV, eight patients (24.24%) severe AV. The changes more than 50% of lesions after 12 weeks found in 12 patients (36.36%), less 50% in 18 patients (54.54%) and three patients (9.10%) showed 0 (no healing).

Conclusion:

Azithromycin 500mg thrice weekly plus Nanolight Pulse Laser Therapy need 12weeks for healing.

ABSTRAK

Latar Belakang :

Berbagai modalitas terapi dilakukan untuk mengobati Acne Vulgaris (AV), baik terapi topikal, sistemik, maupun terapi dengan menggunakan laser maupun sinar lain. Acne Vulgaris (AV) merupakan penyakit kulit yang banyak dijumpai dengan prevalensi antara 70-80% pada remaja dan dewasa muda. Patogenesis AV dipengaruhi oleh perubahan produksi sebum, aktivitas kelenjar sebacea, hiperkeratinisasi folikular dan proliferasi *Propionibacterium acnes*.

Tujuan :

Untuk mengetahui lamanya penyembuhan AV menggunakan Azitromisin 500mg oral plus Nanolight Pulse Laser.

Bahan dan Metode :

Semua pasien diberikan azitromisin 500mg dan Nanolight Pulse Laser (IPL-Sybaritic® 304203B/USA) dengan filter panjang gelombang 410 nm, energy 3, subpulse 2 PIP, *fluence* energy 11.2 J-21 J, duration 10 msec, offtime 20 msec. Setiap penderita dilakukan terapi selama 3 hari setiap minggu selama 9 minggu dan mendapat IPL setiap 3 minggu sekali sebanyak tiga kali dan memperoleh topikal nikotinamid gel pagi malam (Niacef® gel). Sebelum dilakukan laser diolesi dengan gel standar. Semua penderita telah menandatangani *informed consent*. Penilaian dengan menggunakan *Global Acne Grading Score* (GAGS) pada kunjungan minggu 0, 3, 6, 9, 12

Hasil :

Telah dilakukan pengobatan AV pada 33penderita AV pada 2012-2013. Enam belas penderita (48.48%) di tahun 2012, dan 17orang (51.52%) pada tahun 2013.. Dari 33penderita AV terdiri dari 20wanita (60.60%) dan 13pria (39.40%) dengan usia kurang dari 18tahun atas 2penderita (6.06%), 18-30tahun 29orang (87.88 %), diatas 30tahun ada 2orang (6,06%). Menurut GAGS didapatkan 16orang (48.48%) dengan AV ringan, 9orang (27.28%) dengan AV sedang, 8orang (24.24%) dengan AV berat. Perubahan jumlah lesi AV pada 12 minggu tercatat lebih dari 50% dijumpai pada 12orang (36.36%), kurang dari 50% pada 18orang (54.54%) dan 3orang (9.1%) tidak menunjukkan penurunan lesi.

Kesimpulan :

Pengobatan lesi AV menggunakan Azitromisin 500mg plus Nanolight Pulse Laser penyembuhannya memerlukan waktu 12 minggu.

Kata Kunci: akne vulgaris; azitromisin oral & IPL; waktu penyembuhan; GAGS.

Pendahuluan

Akne adalah suatu inflamasi kulit yang melibatkan unit pilosebaceus.¹ Berdasarkan studi epidemiologis, akne adalah suatu penyakit yang menyerang 80% remaja berusia 12 - 18 tahun. Pada orang dewasa ratio berdasarkan jenis kelamin adalah 5 : 1 pada wanita dibanding pria. Beberapa faktor utama yang berperan dalam patofisiologi akne antara lain, adanya hiperplasia kelenjar sebum disertai *seborrhea*, deskuamasi abnormal dari epitel folikel sebaceus (komedogenesis), peningkatan kolonisasi bakteri (*Propionibacterium acnes*) di folikel, serta adanya suatu proses peradangan dan reaksi imun.²⁻³ Patofisiologi acne adalah multifaktorial: gangguan pada keratinisasi kelenjar pilosebacea, pertumbuhan berlebih dari *propionibacterium acne* (P.acnes), faktor hormonal dan produksi minyak yang berlebihan. Pertumbuhan aken diawali pada masa pre pubertas pada saat androgen adrenal kadarnya meningkat menyebabkan pembesaran kelenjar sebacea dan peningkatan produksi sebum pada wajah, dada dan punggung.⁴ Gejala khas pada akne adalah adanya lesi pleomorfik berbagai bentuk yang dapat muncul pada pasien yang sama. Akne memiliki beberapa variasi gambaran klinis tergantung tipe, jumlah serta keparahan dari lesi dominan.⁴

Klasifikasi akne beraneka ragam, berdasarkan keparahan gejala dan tipe lesi dominan, akne dapat dibagi menjadi *mild* – sedikit lesi berupa lesi komedonal dan papulopustular, *moderate* – lesi papulopustular dalam jumlah banyak atau lesi nodular kecil, *severe* – lesi nodular-konglobata.⁴

Keberhasilan penatalaksanaan akne membutuhkan perhatian dan evaluasi menyeluruh yang disertai dengan pertimbangan beberapa faktor pasien dan faktor medikasi dalam pemilihan regimen terapeutik tertentu.⁴ Selain itu beberapa faktor perlu dipertimbangkan diantaranya adalah usia, tipe kulit, penyakit kulit yang mendasari, gaya hidup, motivasi pasien dan hormonal.⁵ Gambaran patofisiologi menunjukkan bahwa terapi kombinasi yang diberikan sedini mungkin merupakan pilihan yang terbaik karena dapat menangani dua atau lebih faktor patogenik seperti yang telah direkomendasikan pada algoritma terapi. Terapi topikal terdiri dari agen komedolitik seperti retinoid topikal, *alpha hydroxy-acids*, asam salisilat dan *azelaic acid*, atau agen antibakterial seperti *benzoyl peroxide* dan antibiotik topikal. Terapi sistemik untuk akne vulgaris terdiri dari antibiotik oral, agen hormonal, dan isotretinoin.^{2,6}

Dalam semua kasus, pemilihan agen spesifik yang obyektif diperlukan untuk mendapatkan efisiensi terapi yang maksimum dan meminimalkan risiko yang tidak diinginkan. Untuk akne noninflamasi atau untuk akne inflamasi ringan sampai sedang, terapi topikal sangat diperlukan dan dapat meminimalkan efek yang tidak diinginkan. Akne inflamasi sedang sampai berat yang tidak terpengaruh dengan penggunaan terapi topikal dapat ditambahkan pengobatan oral sistemik.⁴

Antibiotik oral memiliki peran penting dalam pengobatan akne. Selain memiliki efek anti-inflamasi dengan cara menekan pertumbuhan dan perkembangan *Propionibacterium acnes* sebagai factor

pencetus respon inflamasi, antibiotik oral juga memiliki efek anti inflamasi langsung dengan cara menghambat kemotaksis netrofil, produksi sitokin dan fungsi makrofag. Agen yang direkomendasikan untuk digunakan adalah tetrasiklin dan makrolid. Pada pengobatan akne, penggunaan antibiotik diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama yaitu 6-12 minggu tetapi tidak dianjurkan penggunaan sebagai monoterapi.^{2,4,6} Azitromisin adalah salah satu obat golongan makrolid yang strukturnya mirip dengan eritromisin tetapi memiliki efek lebih kuat terhadap bakteri gram positif dan gram negatif serta memiliki waktu paruh lebih panjang di dalam darah maupun jaringan sehingga dapat digunakan dosis satu kali per hari

Perkembangan pada terapi akne telah jauh melebihi terapi topikal dan oral yaitu dengan menggunakan laser, sumber energi cahaya, dan radiofrekuensi. Beberapa terapi terbaru menggunakan 410-425 nm sinar biru pasif yang berguna untuk menghancurkan porfirin yang berhubungan dengan *P. acnes*. Sinar laser tersebut dikatakan mempunyai respon 80% dan berefek mengurangi perkembangan papul sebesar 60% dalam 4 minggu dan menguranginya sampai 70% dalam 6 minggu.⁷ Hubungan antara energi optik dan radio frekuensi sangat efektif untuk terapi dua faktor penting penyebab patofisiologi acne vulgaris; *P. acne* dan produksi minyak berlebih. Gelombang pendek, sinar biru yang bersinar mempunyai target produksi porfirin oleh *P. acnes* pada dasar kelenjar sebacea.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pengobatan azitromisin 500mg dan Nanolight Pulse Laser (NPL) pada terapi akne vulgaris.

Bahan dan Cara

Telah dilakukan pengobatan AV dengan azitromisin 500mg dan Nanolight Pulse Laser (IPL-Sybaritic® 304203B/USA) pada 33 penderita AV pada 2012-2013. Enam belas (48,48 %) penderita tahun 2012, dan 17 (51,52 %) orang pada tahun 2013. Setiap penderita dilakukan terapi azitromisin 500mg/hari selama 3 hari setiap minggu selama 9 minggu dan mendapat IPL setiap 3 minggu sekali sebanyak tiga kali dan memperoleh topikal nikotinamid gel pagi malam (Niacef® gel). Pasiendieksklusi jika memiliki salah satu dari kriteria sebagai berikut: ada riwayat penyakit hepatorenal, hipersensitivitas azitromisin, atau riwayat ulkus peptikum. Penilaian dengan menggunakan *Global Acne Grading Score* (GAGS) pada kunjungan minggu 0, 3, 6, 9, 12. Perbaikan klinis dinilai menggunakan sistem evaluasi klinis (GAGS). Skor global GAGS dikalkulasikan ke dalam enam peringkat dengan lokasi yang berbeda (dahi, pipi kanan, pipi kiri, hidung, dagu dan dada/punggung atas) yaitu 0 (tidak ada lesi), 1 (≥ 1 komedo), 2 (≥ 1 papul), 3 (≥ 1 pustul) atau 4 (≥ 1 nodul), dan kemudian mengalikan masing-masing peringkat dengan faktor spesifik dari area tersebut.. Skor global adalah jumlah dari semua skor enam lokasidan derajat global ditentukan menurut skor global. Semua penderita mendapatkan perlakuan laser IPL setiap 3 minggu sekali sebanyak 3 kali. Pemakaian krim yang mengandung tretinoin dihentikan seminggu sebelum dilakukan

laser. Alat yang digunakan adalah Nanolight Pulse Laser (IPL-Sybaritic® 304203B/USA) dengan filter panjang gelombang 410 nm, energy 3, subpulse 2 PIP, *fluence* energy 11.2 J-21 J, duration 10 msec, offtime 20 msec. Sebelum dilakukan laser diolesi dengan gel standar. Semua penderita menandatangani *informed consent*.

Hasil

Dari 33 penderita AV terdiri dari 20 wanita (60,6%) dan 13 pria (39,4%) dengan usia kurang dari 18 tahun 2 penderita (6,06%), 18-30 tahun 29 orang (87,88 %), diatas 30 tahun 2 orang (6,06%) (Tabel 1). Menurut GAGS didapatkan 16 orang (48,48 %) AV ringan, 9 orang (27,28%) sedang, 8 orang (24,24%) berat. Perubahan jumlah lesi AV pada 12 minggu : lebih dari 50% dijumpai pada 12 orang (36,36 %), kurang dari 50 % pada 18 orang (54,54%) dan 3 orang (9,10%) tidak menunjukkan penurunan lesi yang signifikan. (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi Penderita berdasarkan kelompok usia

Karakteristik (Usia)	Pria	Wanita	Total
< 18 tahun	-	2	2
18-30 tahun	13	16	29
> 30 tahun	-	2	2
Penderita	13	20	33

Tabel 2. Efektivitas terapi perubahan lesi berdasarkan GAGS setelah 12 minggu

Score GAGS	Jumlah	%
≥ 50 %	12	36,36
20-50%	18	54,54
< 20 %	3	9,10

Tabel 3. Hasil Uji Friedman

N	33
Chi-Square	82.741
df	4
Asymp. Sig.	.000

Berdasarkan Analisis uji Friedman didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.001$) antara sebelum terapi dibandingkan dengan sesudah terapi mendapatkan azitromisin 500mg dan terapi laser Nanolight selama 12 minggu berdasarkan GAGS.

Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan usia penderita acne vulgaris lebih banyak 18-30 tahun. Hal ini tidak banyak berbeda dengan kepustakaan bahwa akne vulgaris lebih banyak menyerang usia remaja dan dewasa muda. Berdasarkan studi epidemiologis, akne adalah suatu penyakit yang menyerang 80% remaja berusia 12 - 18 tahun. Beberapa faktor utama yang berperan dalam patofisiologi akne antara

lain, adanya hiperplasia kelenjar sebum disertai *seborrhea*, deskuamasi abnormal dari epitel folikel sebaceous (komedogenesis), peningkatan kolonisasi bakteri (*Propionibacterium acnes*) di folikel, serta adanya suatu proses peradangan dan reaksi imun.²⁻³ Patofisiologi akne adalah multifaktorial: gangguan pada keratinisasi kelenjar pilosebacea, pertumbuhan berlebih dari *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), faktor hormonal dan produksi minyak yang berlebihan. Pertumbuhan akne diawali pada masa pre pubertas pada saat androgen adrenal kadarnya meningkat menyebabkan pembesaran kelenjar sebaceous dan peningkatan produksi sebum pada wajah, dada dan punggung.⁴

Penatalaksanaan akne menggunakan terapi yang spesifik yang mana harus digunakan berdasarkan empat faktor patogenesis mayor yang mendasari.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan lesi akne vulgaris dalam 12 minggu menggunakan terapi kombinasi azitromisin 500mg dan laser NPL, yaitu pengurangan lesi >50 % sebesar 36,36 % dan antara 20-50 % sebesar 54,54 %. Terapi kombinasi merupakan pilihan terapi yang direkomendasikan dan harus diinisiasi sedini mungkin secara simultan untuk mengobati dua atau lebih faktor patogen. Antibiotik merupakan terapi yang efektif untuk lesi inflamasi pada akne karena kandungan anti-inflamasi dan antimikrobalnya. Azitromisin adalah salah satu obat golongan makrolid yang strukturnya mirip dengan eritromisin tetapi memiliki efek lebih kuat terhadap bakteri gram positif dan gram negatif serta memiliki waktu paruh lebih panjang di dalam darah

maupun jaringan sehingga dapat digunakan dosis satu kali per hari. Azitromisin mempunyai banyak keuntungan dibandingkan dengan anti mikroba yang lain digunakan untuk akne. Antibiotika golongan tetrasiklin seperti tetrasiklin, doksisisiklin maupun minosiklin dilaporkan telah menunjukkan resistensi terhadap *Propionibacterium acnes*.⁴

Laser Nanolight Pulse Laser (NPL) merupakan noncoherent, non laser broadband filtered lamp source flashlamp yang langsung mengenai kulit. Modifikasi berbagai parameter meliputi panjang gelombang, fluence energy, pulse duration dan pulse delay memberikan keuntungan dalam penatalaksanaan akne vulgaris.⁹ NPL pada akne vulgaris bekerja sebagai terapi fotodinamik. Seperti diketahui bakteri *P. acnes* memproduksi porfirin selama pertumbuhan dan proliferasinya dalam unit pilosebacea. Porfirin-porfirin ini memiliki spectrum dekat dengan sinar ultraviolet dan spektrum *visible light*.⁹ Perkembangan pada terapi akne telah jauh melebihi terapi topikal dan oral yaitu dengan menggunakan laser, sumber energi cahaya, dan radiofrekuensi. Beberapa terapi terbaru menggunakan 410-425 nm sinar biru pasif yang berguna untuk menghancurkan porfirin yang berhubungan dengan *P. acnes*. Pada penelitian ini didapatkan penurunan lesi akne vulgaris selama 12 minggu menggunakan terapi kombinasi azitromisin 500mg dan laser NPL. Sinar laser tersebut dikatakan mempunyai respon 80% dan berefek mengurangi perkembangan papul sebesar 60% dalam 4 minggu dan menguranginya sampai 70% dalam 6 minggu.⁷ Hasil yang didapat pada akhir penelitian menunjukkan

bahwa azitromisin 500 mg oral yang digunakan 3 kali seminggu dan laser Nanolight Pulse Laser setiap 3 minggu memberikan hasil yang bermakna ($p < 0,05$) dalam terapi akne.

Kesimpulan

Pengobatan lesi AV menggunakan Azitromisin 500mg plus Nanolight Pulse Laser penyembuhannya memerlukan waktu 12 minggu

Kepustakaan

1. Dreno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. *Eur J Dermatol* 2003;13:166-70.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 1):S1-37.
3. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S15-25.
4. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acnes. *Arc Fam Med.* 2000 ; 9 : 179-87.
5. Draelos ZK. Patient compliance : enhancing clinician abilities and strategies. *J Am Acad.* 1995 ; 32 : S42-48.
6. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;38: 416-8.
7. Innocenzi, Skroza N, Ruggiero A, Potenza M, Proletti I. Moderate Acne Vulgaris : efficacy, tolerance, compliance of oral azithromycin thrice weekly for 12 weeks. *Act Dermatovernerolog Croat* 2008 ; 16 (1) : 13-18.
8. Kellet L, Mulholland S. The treatment of acne vulgaris using a novel, synchronous intense pulse blue light and radiofrequency energy system.
1. Kumaresan M, Srinivas R. Efficacy of IPL of acne vulgaris comparison of single and burst pulse mode in IPL. *Indian J Dermatol* 2010 ; 55(4) : 370-2.

PENGARUH SIMVASTATIN TERHADAP KADAR *hs-CRP* DAN *TGF-β1* PADA PASIEN DM TIPE 2

Akhmad Syaifullah, Sugiarto , Bambang Purwanto
Sub Bagian Endokrinologi dan Penyakit Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang

Simvastatin merupakan obat anti lipid dan punya efek antinflamasi dengan menurunkan *hs-CRP*, serta menekan profibrosis dengan menurunkan *TGF-β1*. *hs-C reactive protein (hs-CRP)* merupakan penanda awal inflamasi sedangkan transforming growth factor – beta 1(*TGF-β1*) merupakan inhibitor fibrosis vaskuler. Penyakit kardiovaskuler bertanggung jawab terhadap 70% kasus kematian penyakit jantung koroner akibat aterosklerosis pada pasien DM (*Diabetes Melitus*) tipe 2. Inflamasi dan fibrosis vaskuler merupakan tahap penting perkembangan dan progresivitas aterosklerosis.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Simvastatin terhadap kadar *hs-CRP* dan *TGF-β1* pada pasien DM tipe 2.

Metode Penelitian

Metode yang digunakan adalah randomized double blind controlled trial, melibatkan 14pasien kelompok perlakuan diberikan Simvastatin 20mg/hari . Penelitian berlangsung selama 6 minggu. Uji beda dua rerata menggunakan uji t untuk mengetahui perbedaan sebelum dan setelah perlakuan.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan kadar *hs-CRP* berbeda bermakna pada $p < 0,002$ (terjadi penurunan yang bermakna setelah pemberian Simvastatin), sebelum perlakuan ($2,75 \pm 2,07 \text{mg/L}$) lebih tinggi dibandingkan setelah perlakuan ($0,86 \pm 0,46 \text{mg/L}$). Dan menunjukkan kadar *TGF-β1* berbeda bermakna pada $p < 0,001$ (terjadi penurunan yang bermakna setelah pemberian Simvastatin), sebelum perlakuan ($36031,0 \pm 8331,6 \text{pg/mL}$) lebih tinggi dibandingkan setelah perlakuan ($24922,4 \pm 3757,7 \text{pg/mL}$).

Kesimpulan

Simvastatin menurunkan kadar *hs-CRP* dan *TGF-β1* pada pasien DM tipe 2 dibanding placebo secara bermakna.

Kata kunci: Simvastatin, *hs-CRP*, *TGF-β1*, DM tipe 2.

Pendahuluan

Berbagai penelitian menunjukkan kecenderungan peningkatan angka insidens dan prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi peningkatan jumlah penyandang diabetes cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Hasil penelitian pada era 2000 menunjukkan peningkatan prevalensi yang sangat tajam. Sebagai contoh, penelitian di Jakarta (daerah urban) dari prevalensi DM 1,7% tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993 dan kemudian menjadi 12,8% pada tahun 2001 di daerah sub-urban Jakarta (Perkeni, 2011).

Aktivasi proses inflamasi diyakini berkontribusi dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2., inflamasi tampaknya menjadi mekanisme mayor yang bertanggung jawab untuk kerusakan vaskuler yang menyebabkan komplikasi-komplikasi diabetes. Sitokin dan kemokin mediator inflamasi berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerosis dan peningkatan risiko infark miokard dan stroke. Aktivasi faktor pertumbuhan dan molekul adesi dapat memicu pergerakan sel-sel inflamasi ke mikrovaskuler ginjal, mempredisposisikan pada perkembangan nefropati diabetikum. Bukti yang muncul juga mengindikasikan bahwa penanda inflamasi terkait dengan bentuk retinopati diabetik yang lebih berat (Williams, 2007).

Protein fase akut, *hs-C-reactive protein* (hs-CRP), telah diidentifikasi sebagai penanda inflamasi sistemik derajat rendah yang sensitif dengan nilai prognostik tinggi untuk menentukan risiko jantung vaskuler dan secara langsung terlibat dalam inisiasi dan progresi aterosklerosis .*hs- CRP* merupakan reaktan fase akut yang diproduksi terutama di hati di bawah stimuli dari IL-6 dan TNF- α . Magnitud dan kecepatan induksi *hs-CRP* dan peran

kooperatifnya dalam respon imun *innate* (Pusrushothaman, 2007).

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) salah satu Growth Factor yang menyebabkan Penebalan membrana basalis dan peningkatan Kolagen tipe IV juga Fibronectin yang menyebabkan proses Fibrosis Pada Endotel (Btrownlee M Banting, 2005).

Faktor-faktor yang memperlemah inflamasi dan proses fibrosis endotel *hs-CRP* dan TGF- β 1 dapat dijadikan pilihan terapi untuk mengurangi beban diabetes dan komplikasinya.

Statin Statin, suatu HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A*) reduktase inhibitor mempunyai berbagai efek menurunkan baik aktivitas sel-sel inflamasi dalam plak aterosklerotik. Efek lain modulasi sekresi dan pensinyakan sitokin, penurunan adesi monosit-sel endotel, penurunan ekspresi *tissue factor* dan MMP pada makrofag, dan inhibisi proliferasi makrofag yang diinduksi oxLDL (Tuomisto, 2008).

Efek-efek tersebut dapat menjelaskan mengapa statin efektif menurunkan kejadian jantung vaskuler pada subyek risiko tinggi tanpa peningkatan kolesterol LDL, antara lain pasien diabetes tipe 2 dan individu dengan peningkatan kadar *hs-CRP* (Krysiak, 2010).

Penelitian ini dirancang untuk mengetahui pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar CRP dan kadar TGF - β 1, pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah uji klinis dengan *randomized double blind controlled trial*, dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Juni 2014. Melibatkan 29 pasien DM tipe 2 dengan kriteria inklusi usia 30-59 tahun, tidak merokok, HbA1c $\geq 7\%$, telah menderita DM lebih dari 5 tahun dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi: riwayat AMI kurang dari 3

bulan, menderita CHF, riwayat bedah/trauma kurang dari 3 bulan, menderita penyakit hati/ginjal/keganasan, pemakaian obat anti koagulan dan konsumsi antilipidemia serta antitrombotik satu bulan sebelum penelitian.

Pasien dibagi menjadi dua kelompok menggunakan metode simple random sampling 30 pasien, 2 drop out, dengan Open Epi versi 2.3 menjadi kelompok kontrol sebanyak 14 pasien yang diberikan plasebo dan kelompok perlakuan sebanyak 14 pasien yang diberikan simvastatin 20 mg/hari. Plasebo dan simvastatin diminum antara jam 19.00 – 22.00 tiap hari selama 6 minggu. Selama penelitian berlangsung, regimen terapi pasien tidak dirubah dan dikontrol tiap dua minggu untuk menilai ketaatan minum obat serta mencari efek samping yang mungkin timbul.

Pemeriksaan kadar hs-CRP dan TGF- β 1 menggunakan metode ELISA. Proses pengambilan dan pemrosesan sampel darah serta pembacaan hasil dilakukan oleh Laboratorium Klinik Prodia.

Data disajikan dalam bentuk *mean* \pm *SD* kemudian dianalisis menggunakan *SPSS 17 for windows* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Digunakan uji beda mean. Untuk mengetahui beda mean antara kelompok simvastatin dan plasebo sebelum dan sesudah perlakuan digunakan uji t sampel tidak berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji *mann whitney*). Untuk mengetahui beda mean antara sebelum dengan sesudah perlakuan dalam satu kelompok digunakan uji t sampel berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji *wilcoxon*).

Hasil Penelitian

Karakteristik dasar subyek penelitian dan uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan data tersebut tampak bahwa karakteristik dasar subyek penelitian pada

kelompok kontrol dan kelompok perlakuan adalah homogen.

Tabel 1. Kesimpulan deskriptif

Variabel Karakteristik		Simvastatin		Placebo		X ² p
		n	%	n	%	
Olahraga	Rutin OR	13	92,9	10	71,4	0,14
	Tdk Rutin OR	1	7,1	4	28,6	
Insulin	Ya	5	35,7	5	35,7	1,00
	Tidak	9	64,3	9	64,3	
OAD	YA	12	85,7	13	92,9	0,54
	Tidak	2	14,3	1	7,1	
Hipertensi	Ya	4	28,6	5	35,7	0,69
	Tidak	10	71,4	9	64,3	
Dislipidemia	Ya	8	57,1	11	78,6	0,23
	Tidak	6	42,9	3	21,4	

Keterangan : Bermakna Nilai $P \leq 0,05$; OAD = oral anti diabetes melitus; OR = olahraga

Hasil pengujian beda 2 mean variabel hs-CRP dan TGF- β 1 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol menunjukkan hasil pengujian yang tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ($p > 0,05$). Dengan demikian berarti variabel kadar hs-CRP dan TGF- β 1 pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan setelah adanya perlakuan (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan Kadar hs-CRP dan TGF-β1 Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Placebo

Variabel	Sebelum (Rata-rata ± SD)	Sesudah Rata-rata ± SD	P value
hs-CRP(mg/L)	2,87 ± 3,42	2,89 ± 3,39	0,23
TGF-β1(pg/mL)	30.213,8 ± 7.879,3	30.283,8 ± 7.907,1	0,13

Keterangan : Bermakna Nilai $P \leq 0,05$

Selanjutnya pada pengujian beda 2 mean sampel berpasangan variabel kadar hs-CRP sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok sampel perlakuan pemberian simvastatin menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$), dan untuk variabel PAI-1 menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ($p < 0,05$). Hal itu dapat diartikan bahwa setelah mendapatkan perlakuan, variabel kadar hs-CRP berubah mengalami penurunan secara meyakinkan demikian juga variabel TGF-β1 dapat dinyatakan mengalami penurunan secara meyakinkan (Tabel 3).

Hasil pengujian beda 2 mean variabel delta hs-CRP dengan menggunakan uji non parametrik yaitu uji *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata delta hs-CRP yang signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ($p < 0,05$). Hal itu berarti bahwa mean delta-hs-CRP pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda secara meyakinkan. Dengan kata lain dapat dijelaskan bahwa dengan adanya perlakuan pemberian simvastatin benar-benar ada kecenderungan kuat dapat menurunkan kadar TF (Tabel 4).

Tabel 3. Perbandingan Kadar hs-CRP dan TGF-β1 Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Simvastatin

Variabel	Sebelum (Rata-rata ± SD)	Sesudah (Rata-rata ± SD)	P value
hs-CRP(mg/L)	2,75 ± 2,07	0,86 ± 0,46	0,002*
TGF-β1(pg/mL)	36.031,0 ± 8.331,6	24.922,4 ± 3.757,7	0,001*

Keterangan : Bermakna Nilai $P \leq 0,05$

Hasil pengujian beda 2 mean variabel delta TGF-β1 menggunakan uji beda 2 mean dengan uji t sampel independen menunjukkan adanya perbedaan rata-rata delta TGF-β1 secara meyakinkan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$) (Tabel 4).

Tabel 4. Perbandingan Delta hs-CRP dan Delta TGF-β1 pada Kelompok Placebo dan Kelompok Simvastatin

Variabel	Placebo (Rata-rata ± SD)	Simvastatin (Rata-rata ± SD)	P value
Delta-hs-CRP(mg/L)	-0,03 ± 0,08	1,89 ± 1,72	0,001*
Delta-TGF-β1(pg/L)	-69,92 ± 335,78	11.108,6 ± 7.551,9	0,001*

Keterangan : Bermakna Nilai $P \leq 0,05$

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin 20 mg/hari selama 6 minggu mampu menurunkan kadar hs-CRP (*C Reactive Protein*) yang merupakan indikator Proses inflamasi, dan mampu menurunkan kadar TGF-β1 (*Tumor Growth Factor-Beta 1*) yang merupakan proses fibrosis pada pasien DM tipe 2.

Pembahasan

Penelitian yang menunjukkan statin berpengaruh pada sistem inflamasi dilakukan oleh Jian-Junli, *et al.*, 2003. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa simvastatin menurunkan hs-CRP. Penurunan hs-CRP tersebut terjadi karena simvastatin mampu menekan aktivasi NF- κ B (Krysiak *et al.*, 2007; Wang L *et al.*, 2013).

Penelitian Andreas Pfützner *et al.*, 2010, menemukan penurunan kadar CRP *expression and activity* dengan subyek hiperkolesterolemia yang diterapi simvastatin 20 mg/hari. Beberapa penelitian dengan statin membuktikan penurunan kadar hs-CRP berhubungan dengan tertekannya proses inflamasi, tidak akibat penurunan kolesterol. Penelitian dengan subyek manusia sebagai berikut; P. Matafome *et al.*, 2009 menyatakan bahwa statin menurunkan ekspresi hs-CRP pada plak aterosklerotik yang diambil dari arteri karotis. Yun Hu *et al.*, 2009 mendapatkan hasil bahwa pemberian simvastatin selama 3 -5 bulan didapatkan penurunan kadar hs-CRP sebesar 30 %.

Hambatan pada sintesis isoprenoid merupakan kunci mekanisme kerja statin menghambat CRP. Statin menurunkan kadar hs-CRP melalui inhibisi *geranylgeranylation Rho/Rho kinase pathway*, yaitu enzim yang bertugas upregulasi ekspresi hs-CRP pada kultur sel endotel dan monosit melalui aktivasi NF- κ B (Dimitrios *et al.*, 2013). Statin juga mempunyai aktivitas anti-oksidan, dimana statin mampu menekan produksi ROS dengan menekan aktivitas NADPH oxidase. Hal ini terjadi karena salah satu komponen NADPH oxidase adalah Rac sehingga gangguan sintesis Rac oleh statin akan menghambat kerja enzim tersebut (Dandona P *et al.*, 2010; Sathyapalan T, 2011). Secara sederhana dikatakan bahwa statin mempunyai aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi dengan mekanisme dasar menghambat aktivasi NF- κ B (Guntur, 2000;

Guntur, 2008; Ankur *et al.*, 2011; Ostradal, 2012; Violi *et al.*, 2013).

Status proinflamatori adalah *superimposed* dan merupakan kontribusi resistensi insulin yang sebagai produk dari asam lemak bebas yang berlebih. Peningkatan sekresi interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrotizing Factor α (TNF- α) yang dihasilkan adiposit dan monosit turunan makrofag menghasilkan keadaan resistensi insulin yang berlebih dan lipolisis simpanan trigliserida jaringan lemak menjadi asam lemak bebas di sirkulasi. IL-6 dan sitokin-sitokin yang lain juga meningkatkan produksi glukosa dan VLDL di hati dan resistensi insulin di otot. Sitokin dan asam lemak bebas juga meningkatkan produksi fibrinogen dari hati dan *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1) dari sel adiposa membuat suatu keadaan *prothrombotic state*. Kadar sitokin yang lebih tinggi juga merangsang hati untuk mengeluarkan CRP. Mereka juga menunjukkan bahwa mekanisme inflamasi berperan pada resistensi insulin dan ahli patologi juga menghubungkannya dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Insulin berefek sebagai antiinflamatori di endotel dan sel-sel mononuklear dengan melalui kenaikan kadar I- κ B, sehingga kadar sitokin-sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, *adhesion molecule, intercellular adhesion molecule* dan kemokin seperti CRP berkurang. Efek inilah yang dihambat resistensi insulin dan sitokin-sitokin lain sehingga menimbulkan atherogenesis. pada keadaan diatas Statin akan menurunkan CRP sebagai sitokin inflamasi Akut efek dari peningkatan Hiperглиkemia Akibat ROS (Berardis GD *et al.*, 2007; Jian-Junli 2014).

sitokin-sitokin dilepaskan dari makrofag dan sel Limfosit T di dalam sel-sel otot polos dan sel endotel. Mobilisasi sel Limfosit T dan interferon- γ (IFN- γ) aktivasinya mensekresikan sitokin-sitokin dimana peran utama makrofag yang membuat mereka lebih mudah kena dengan TLR. Sel Limfosit T juga mengekspresikan

ligand CD40 dalam makrofag. *Chemoattractant* yang dilepas dari LDL, makrofag, dan sel-sel *foam* (MCP-1) mempercepat pengambilan monosit lebih banyak lagi ke tunika intima. Pada Januari 2003 *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan AHA mempublikasikan petunjuk awal untuk mengesahkan pemakaian hs-CRP sebagai tambahan *screening* faktor risiko tradisional penyakit Kardiovaskular. (Jian-Junli *et al.* 2003)

pengukuran hs-CRP merupakan tambahan klinis penting untuk memberikan informasi prognostik Aterosklerotik. menyimpulkan bahwa proses inflamasi yang diukur dengan memakai CRP berhubungan kuat dengan semua komponen baik pada pria maupun wanita. Dan keduanya merupakan faktor resiko terhadap CVD. Keduanya juga bisa digunakan sebagai prediktor risiko CVD. Pada penelitian ini mendapatkan penurunan kadar CRP sebesar 42,23% pada pasien DM tipe 2 dengan pemberian simvastatin 20 mg/hari selama 6 minggu

Sebuah studi di Saint Louis University School of Medicine telah menemukan bahwa kolesterol menekan responsivitas sel-sel kardiovaskular terhadap TGF- β 1 dan menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Saat itu juga ditemukan bahwa statin, obat penurun kadar kolesterol meningkatkan responsivitas sel-sel kardiovaskular terhadap protektif TGF- β 1, sehingga membantu mencegah perkembangan aterosklerosis dan penyakit jantung.

.(Zhang Z *et al.* 2009;)

Statin mempengaruhi system aktivitas fibrosis. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian statin meningkatkan kadar aktivitas dan sintesis tPA (tissue plasminogen activator) dan secara bersamaan menurunkan kadar, aktivitas dan sintesis TGF – β 1 (Hamasaki Y *et al.* 2012; Kim M J *et al.*, 2011). Downregulasi statin terhadap TGF – β 1 tergantung pada inhibisi Rho family proteins dan mungkin

mengaktivasi PI-3K/Akt signaling pathway (Fried LF *et al.*, 2011; Ana M. And Briones , 2012).

Para peneliti, secara *in vitro* sepakat bahwa statin mampu menekan fibrinolisis dengan menurunkan TGF – β 1 tetapi uji klinis mendapatkan hasil yang kurang menyakinkan (Kou-Gi S , 2011; Kou-Gi S *et al.*, 2009).

Penelitian lain dengan simvastatin 20 mg/hari pada 26 subyek DM tipe 2 selama 10 bulan mendapatkan hasil penurunan TGF – β 1 setelah 6 minggu (Monzack EL *et al.*, 2009). Tetapi hasil penelitian tersebut kurang menyakinkan karena ada kelemahan pada penelitian tersebut, yaitu 50 % subyek pada penelitian tersebut mengkonsumsi OAD golongan glitazone. Obat ini menurut penelitian(Omar F Ali *et al.*, 2011) mampu menurunkan TGF – β 1 pada 100 subyek pasien dengan resiko kardiovasuler non DM. Pada penelitian tersebut dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu metformin 5000 mg/hari, simvastatin 20 mg/hari dan kombinasi metformin -simvastatin. Didapatkan penurunan kadar TGF- β 1 pada kelompok m kombinasi metformin-simvastatin, pada kelompok simvastatin (Meyer-ter-Vehn T *et al.*, 2007).

Penelitian klinis lain dengan pemberian simvastatin 20 mg/hari selama 12 minggu pada 25 subyek hiperkolesterol dan 28 subyek gula darah puasa terganggu didapatkan hasil penurunan PAI-1 yang bermakna dimana terapi selama 12 minggu lebih kuat penurunannya dibanding terapi selama 4 minggu meskipun demikian kadarnya masih lebih tinggi dibanding kontrol (BettenworthD and Rieder F ,2014). Penelitian terbaru dari Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) pada 6814 subyek pria dan wanita sehat tanpa penyakit kardiovaskuler saat awal penelitian, kohort sejak tahun 2002, didapatkan hasil peningkatan kadar fibrinogen sebesar 2% dan peningkatan PAI-1 sebesar 22% pada pengguna statin dibanding yang tidak

mengonsumsi statin (Weidemann F et al., 2013).

infiltrasi VSMC ke lumen dan peningkatan TGF – β 1 akan menyebabkan pembentukan neointima, bahwa pada tahap awal remodelling vascular sebelum terbentuk trombin dan fibrin, migrasi dan proliferasi VSMC dan menstabilkan ECM; tetapi pada tahap lanjut terbentuknya neointima yang akan menyempitkan lumen arteri karena pertumbuhan plak, penipisan fibrous cap dan berisiko ruptur plak (Brigstock DR., 2010; Schaafsma D et al, 2011).

penelitian David R. Brigstock et al., 2010 diambil dari pasien-pasien yang sudah mengalami aterosklerosis dengan mengukur ketebalan arteri carotis comunis dengan USG. Dengan kata lain, pasien tersebut sudah berada pada proses remodelling vascular tahap lanjut dimana kadar TGF – β 1 yang tinggi berakhir dengan pembentukan neointima di dinding pembuluh darah dan pertumbuhan plak. Di sisi lain, akan mencegah migrasi VSMC sehingga fibrous cap menipis. Pertumbuhan plak dan menipisnya fibrous cap akan menyebabkan rentan terjadinya ruptur plak. Pada, pemberian simvastatin akan mengembalikan ke kondisi homeostasis dengan menurunkan kadar TGF – β 1, sehingga tidak terjadi pembentukan neointima di dinding pembuluh darah dan mencegah pertumbuhan plak. Di sisi lain, terjadi migrasi VSMC sehingga fibrous cap menebal. Kombinasi dua hal tersebut akan mencegah ruptur plak. Kondisi yang bertolak belakang terjadi pada MESA study oleh (Bettenworth D and Rieder F et al., 2013), dimana subyek penelitian tersebut adalah pasien sehat yang tidak ada riwayat penyakit kardiovaskuler pada saat ikut penelitian di tahun 2002. Pasien-pasien tersebut diikuti secara kohort sampai sekarang. Dengan kata lain, subyek penelitian MESA study adalah pasien yang belum ada atau walaupun ada proses remodelling vascular terjadi pada tahap awal

yang belum terbentuk trombin dan fibrin. Pada kondisi demikian TGF – β 1 dibutuhkan untuk menjaga kondisi homeostasis, yaitu mencegah migrasi VSMC dan menstabilkan matrik ekstraseluler, sehingga patensi lumen pembuluh darah tetap terjaga. Dengan demikian, pemberian simvastatin tidak akan banyak mempengaruhi kadar TGF – β 1, karena vaskuler masih dalam kondisi homeostasis.

Statin mampu mempengaruhi fibrosis meskipun secara tidak langsung yaitu mempengaruhi struktur tunika intima. Kami setuju pendapat (Luis-Rodríguez D et al., 2012) dan menyatakan bahwa statin mempunyai efek anti-Fibrosis dominan melalui downregulasi TGF- β 1. (Kondrikov D et al., 2011).

Kesimpulan

Simvastatin menurunkan kadar hs - CRP (*C- Reactive Protein*) dan kadar TGF- β 1 (*Tumor Growth Factor-Beta-1*) pada pasien DM tipe 2.

Kepustakaan

- Alii OF, Growcott EJ, Butrous GS and Wharton J. 2011. Pleiotropic effects of statins in distal human pulmonary artery smooth muscle cells. *1*Centre for Pharmacology and Therapeutics, Imperial College London, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London. *Respiratory Research*, 12. Pp= 1-10
- Almquist T, Jacobson SH, Per-Eric L, Farndale RW and Hjemdahl P. 2012. Effects of lipid-lowering treatment on platelet reactivity and platelet-leukocyte aggregation in diabetic patients without and with chronic kidney disease: a randomized trial. *1*Department Medicine Solna, Clinical Pharmacology Unit, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital/Solna, Stockholm SE-171 76, Sweden.

- Nephrol Dial Transplant . 83. Pp: 1–7
- American Diabetes Assosiation (ADA). 2014. Position Statement : Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care, 35. Pp:11-49.
- Ana M. Briones, Banes-Berceli, Shaw S , Ma G , Brands M , Douglas C. Eaton, David M. Stern ,FultonD , Caldwell RW ,and MarreroMB .2006. Effect of simvastatin on high glucose- and angiotensin II-induced activation of the JAK/STAT pathway in mesangial cells. Medical College of Georgia, Augusta; 4Department of Physiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; and 5Dean of the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio. Am J Physiol Renal Physiol . 291 . Pp: 116– 21
- Ana M. Briones, Rodríguez-Criado N, Hernanz R , Ana B. García-Redondo,Raul R. Rodrigues-Díez, María J. Alonso, Jesús Egido, Ruiz-Ortega M, Salices M . 2012. Atorvastatin Prevents Angiotensin II–Induced Vascular Remodeling and Oxidative Stress. Hypertension. 54 . Pp=:142- 9;
- Ana-Lucia A, Kater , Marcelo C, Batista and Ferreira S. 2010. Seysenarcehrgistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. Diabetology & Metabolic Syndrome . Department of Nutrition, School of Public Health University of Sao Paulo,Brazil . 2 . Pp1 – 7
- Baratawidjaja KG, 2006. Komplemen. Dalam: Imunologi Dasar. Jakarta: Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Pp: 86-99.
- Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KAM. 2011. RAGE Biology, Atherosclerosis, and Diabetes. Clinical Science, 121. Pp: 43-55.
- Baselt R. 2008. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 8th edition. Foster City: Biomedical Publications. Pp:1431–3.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. 2002. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. JAMA, 287. Pp: 2570-81.
- Berardis GD, Sacco M , Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U ,Nicolucci A. 2007 . Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): Design Of A Randomized Study Of The Efficacy Of Low-Dose Aspirin In The Prevention Of Cardiovascular Events In Subjects With Diabetes Mellitus Treated With Statins. ACCEPT-D Study Group1 . 21. Pp 1 -9
- Bettenworth B and Rieder F. 2014 . Medical therapy of stricturing Crohn’s disease:what the gut can learn from other organs -a systematic review. Department of Gastroenterology and Hepatology, Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA. Fibrogenesis & Tissue Repair , 7:5. Pp= 1-16
- Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. 2003. Atherosclerosis, Inflammation, and Diabetes. Journal of the American College of Cardiology, 41(7). Pp: 1071-7.
- Brownlee M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. Diabetes, 54. Pp: 1615-25.
- Bulcão CF, Giuffrida, Ribeiro-Filho FF and S.R.G. Ferreira SRG. 2007. Are the beneficial cardiovascular effects of simvastatin and metformin also associated with a hormone-

- dependent mechanism improving insulin sensitivity? . *Beifraezcitra* of sJiomuvrnasatla otifn Moned siecnals iatinvdity B tiao lionsiuclainl Research . 1Divisão de Endocrinologia, Departamento de Medicina Interna, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal d Universidade de São, SP, Brasil 40. Pp: 229-35
- Dandona P,. 2010. Effects of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Agents on C-Reactive Protein. the State University of New York at Buffalo Diabetes-Endocrinology Center of Western New York, Buffalo. *Mayo Clin Proc.* 3 . Pp :333- 42
- Danesh FR , Yashpal S, Kanwar. 2004. Modulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors in diabetic microangiopathy .Department of Medicine, Division of Nephrology, Northwestern University Medical School, 303 E. Chicago Ave., Chicago, FASEB. 806. Pp: 1-10
- David R and Brigstock. 2010 . Inhibitors of Connective Tissue Growth Factor (CCN2)-Mediated Fibrogenesis: Underlying Mechanisms and Prospects for Anti-fibrotic Therapy . The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Room WA2022, Research Building II, 700 Children's Drive, Columbus, OH 43205 USA. *CCN Proteins in Health and Disease*, 14. Pp=183- 200
- Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP. 2003. HMG-CoA Reductase Inhibitors Regulate Inflammatory Transcription Factors in Human Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23. Pp:58–63.
- Fronczyk A , Mołęda P, Safranow K ,Piechota W, and Majkowska L. 2014 . Increased Concentration of C-Reactive Protein in Obese Patients with Type 2 Diabetes Is Associated with Obesity and Presence of Diabetes but Not with Macrovascular and Microvascular Complications or Glycemic Control. Department of Diabetology and Internal Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. *Inflammation*, 37. Pp 349 -61
- Gleizes PE, Munger JS, Nunes I, Harpel JG, Mazzier R, Noguera I, Rifkin DB TGF- β 1 latency: biological significance and mechanisms of activation. *Stem Cells* 1997;15:190-7.)
- Guntur AH, 2007. What Factor Explain the Progression of Inflammatory Respon in Patients with Sepsis. 3rd National Congress of Indonesian Society of Intensive Medicine. 15- 16 juni 2007, Hotel Borobudur, Jakarta.
- Guntur HA. 2006. The Role of IL-6. 3rd National Congress of Indonesian Society of Intensive Medicine. Juni 2007, Hotel Borobudur, Jakarta.
- Guntur HA. 2008. SIRS, SEPSIS dan SYOK SEPTIK (Imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan). Surakarta: Sebelas Maret University Press. Pp: 35-7.
- Hamasaki Y , Doil K , Okamoto K, Ijichi H, Sekil G, Maeda-Mamiya R, Fujita T and Noiri E. 2012. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductaseinhibitor simvastatin ameliorates renal fibrosis throughHOXA13–USAG-1 pathway. Department of Nephrology and Endocrinology, and Hemodialysis and Apheresis, University Hospital, University of Tokyo, Tokyo, Japan. *Laboratory Investigation*. 92. Pp=1161–70
- Hartge MM, Unger T, Kintscher U. 2007. The Endothelium and Vascular Inflammation in Diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*, 4. Pp: 84-8.
- Hayakawa H, Ishibashi T, Sekiguchi M. 2003. A Novel Mechanism for

- Preventing Mutations Caused by Oxidation of Guanine Nucleotides. *EMBO*. 4(5): 479-83.
- Hu Y, Tong G, Xu W, Pan J, Ryan K, Yang R, Shuldiner AR, Da-Wei G and Zhu D. 2009. Anti-inflammatory effects of simvastatin on adipokines in type 2 diabetic patients with carotid atherosclerosis. Division of Endocrinology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008, China. *Diabetes & Vascular Disease Research* 6(4) 262–68
- Jian-Junli, Ming-Zhechen, Xinchun, Chun-Hong F. 2003. Rapid Effects of Simvastatin on Lipid Profile and C-Reactive Protein in Patient with Hypercholesterolemia. *Cardiol*. 26, 472–476
- Kim MJ, Frankell AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, Mayr M and Tam FWK. 2011. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Imperial College Kidney and Transplant Institute, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London. *Kidney International*. 80. Pp=851–60
- Kirmizis D, Papagianni A, Dogrammatzi F, Efstratiadis G and Memmos D. 2013. Anti-inflammatory effects of simvastatin in diabetic compared to non-diabetic patients on chronic hemodialysis. 1Department of Nephrology, Aristotle University and 2Laboratory of Biochemistry, Hippokraton General Hospital, Thessaloniki, Greece. *Journal of Diabetes*. 5. Pp= 492–94
- Koenig W, 2003. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney International*, 63. Pp: S58-61.
- Kondrikov D, Ruth B, Caldwell ACD, Zheng Dong BC, Su Y. 2011. Reactive oxygen species-dependent RhoA activation mediates collagen synthesis in hyperoxic lung fibrosis. Department of Pharmacology & Toxicology, Georgia Health Sciences University, Augusta, GA 30912, USA. *Free Radical Biology & Medicine*. 50. Pp= 1689–98
- Kou-Gi S, Bao-Wei W, Wei-Jan C, Kuan P, and Chi-Ren H. 2009. Mechanism of the inhibitory effect of atorvastatin on endoglin expression induced by transforming growth factor- β 1 in cultured cardiac fibroblasts. 1Division of Cardiology, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan. *European Journal of Heart Failure*. 12. Pp=219–226
- Kou-Gi S, Wu D, Gao B, Ingram AJ, Zhang B, Chorneyko K, McKenzie R, and Krepinsky JC. 2009. RhoA/Rho-Kinase Contribute to the Pathogenesis of Diabetic Renal Disease. 1Division of Nephrology, McMaster University, Hamilton, Canada; the 2Division of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada. *DIABETES*, 57, Pp=1683-93
- Krysiak R and Okopień B. 2013. Lymphocyte-suppressing action of simvastatin in patients with isolated hypertriglyceridemia. Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Medical University of Silesia, Medyków 18, PL 40-752 Katowice, Poland. *Pharmacological Reports. Pharmacological Report*. 65. 756–760
- Shishebor MH and Bhatt DL, 2004. Inflammation and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 6. Pp: 131-9.

- Krysiak R, Okopien B. 2010. Different Effects of Simvastatin on Ex Vivo Monocyte Cytokine Release in Patients with Hypercholesterolemia and Impaired Glucose Tolerance. *Journal of Physiology And Pharmacology*, 61(6). Pp: 725-32.
- Lacy CF, Amstrong FF, Goldman MP, Lance LL. 2008. *Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals*. Ohio: Lexi-comp Lawrence AD.
- Transforming growth factor-B1: an overview. *Kidne Int*1995;47(Suppl 49):S19-23
- Linda F and Fried. 2008. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. Renal Section, VA Pittsburgh Healthcare System, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. *Kidney International*. 74. Pp=571–76
- Luis-Rodríguez D, Martínez-Castelao A, Górriz JL, Fernando de Álvaro, Navarro-González JF. 2012. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy. Nephrology Service, University Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Carretera del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain. *World J Diabetes*. 3(1). Pp: 7-18
- Malaponte G, 2002. IL 1 β TNF α and IL 6 Release from Monocytes in Haemodialysis Patients in Relation to Dialytic Age. *Nephrol Dial Transplant*, 17. Pp: 1964-70.
- Matafome P, Nunes E, Louro T, Amaral C, Crisóstomo J, Rodrigues L, Moedas AR, Monteiro P, Cipriano A and Seça R. 2009. A role for atorvastatin and insulin combination in protecting from liver injury in a model of type 2 diabetes with hyperlipidemia. Basic Research Unit in Cardiology, Cardiology Department, Coimbra University Hospital and Medical School, Coimbra, Portugal. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 30. Pp=1-10
- Meyer-ter-Veh T, Katzenberger B, Han H, Grehn F, and Schlunck G. 2007. Lovastatin Inhibits TGF- β -Induced Myofibroblast Transdifferentiation in Human Tenon Fibroblasts. the Department of Ophthalmology, University of Würzburg, Würzburg, Germany. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 49, Pp= 3955- 60
- Monzack EL, Gu X, Masters KS. 2009. Efficacy of Simvastatin Treatment of Valvular Interstitial Cells Varies With the Extracellular Environment. the Department of Biomedical Engineering, University of Wisconsin-Madison. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29. Pp=246-53
- Patrick L, Uzick M. 2001. Cardiovascular Disease: C-Reactive Protein and the Inflammatory Disease Paradigm: HMG-CoA Reductase Inhibitors, alpha-Tocopherol, Red Yeast Rice, and Olive Oil Polyphenols. *Altern Med Rev*, 6(3). Pp:248-271.
- Perkumpulan Endokrin Indonesia (PERKE NI). 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia 2006*. PB Perkeni. Pp:1-27.
- Pfützner A., Schöndorf T, Hanefeld M, and Forst T., 2010. High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients: Effects of Insulin-Sensitizing Treatment with Pioglitazone. IKFE–Institute for Clinical Research and Development, Parcusstr. 8, D-

- 55116 Mainz, Germany . *J Diabetes Sci Techno* . 4 (3). Pp :706- 16
- Purushothaman KR, Meerarani P and Moreno. 2007. Inflammation and Neovascularization in Diabetic Atherosclerosis. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45. Pp: 93-102.
- Rashtchizadeh N , Argani H, Ghorbanihaghjo A, Nezami N,Safa J, Montazer-Sahe S. 2009 . C-Reactive Protein Level Following Treatment and Withdrawal of Lovastatin in Diabetic Nephropathy. *Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Iranian Journal of Kidney Diseases* . 3. Pp1-6
- Sathyapalan T, Stephen ML, Atkin and Kilpatrick ES. 2010. Disparate Effects of Atorvastatin Compared With Simvastatin on C-Reactive Protein Concentrations in Patients With Type 2 Diabetes. *Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Hull York Medical School, Hull, U.K. and the Department of Clinical Biochemistry, Hull Royal Infirmary, Hull, U.K. Diabetes Care*, 33, 9 . Pp= 1948 – 50.
- Schaafsma D, McNeill KD ,Mutawe MM , Ghavami S,Unruh H, Jacques E ,Lavolette M ,Chakir J and Halayko AJ. 2011. Simvastatin inhibits TGF β 1-induced fibronectin in human airway fibroblasts. *Departments of Physiology & Internal Medicine, and Section of Respiratory Disease, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada. Respiratory Researc*, 12 . Pp:113-19
- Strom JB and Libby P. 2011. Atherosclerosis. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of Heart Disease* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pp: 113-35.
- Tuomisto TT, Lumivori H, Kansanen E, Hakkinen SK, Turunen MP and Thienen JV,. 2008. Simvastatin Has an Anti-Inflammatory Effect on Macrophages via Upregulation of an Atheroprotective Transcription Factor, Kruppel-Like Factor 2. *Cardiovascular Research*, 78. Pp: 175-84.
- Wang L, Duan G, Lu Y, Pang S, Huang X, Jiang Q, and Dang N. 2013 . The Effect of Simvastatin on Glucose Homeostasis in Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Rats . *Journal of Diabetes Research* , Article ID 274986, Pp 1-5.
- Weidemann F, Sanchez-Niño , Politei J , João-Paulo O, Wanner C , David G Warnock DG and Ortiz A .2013. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Fundacion Jimenez Diaz-Uam, Irsin/Redinren, Madrid, Spain. Orphanet Journal Of Rare Diseases* , 8 . PP:116 – 123
- Williams and Nadler JR. 2011. Inflammatory Mechanism of Diabetic Complications. *Current Diabetes Reports*, 7. Pp: 242-8.
- World Health Organization (WHO). 2006. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia : Report of a WHO/IDF Consultation. *World Health Organizatio/ International Diabetes Federation*. Pp:1-50.
1. Zhang Z ,Yao K and Jin C. 2009. Apoptosis of lens epithelial cells induced by high concentration of glucose is associated with a decrease in caveolin-1 levels. *Affiliated Second Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China. Molecular Vision* . 15 . Pp:2008- 17

Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar Nitrit Oksida Dan Kecepatan Aliran Vena Porta Pada Pasien Sirosis Hati (SH)

Isriyanto¹, Bambang Purwanto², P. Kusnanto²

¹The Study Program of Family Medicine, Postgraduate Program, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia

²Departement of Internal medicine School of medicine, Sebelas Maret University / Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, Indonesia

e-mail: isriyanto.moned@gmail.com

ABSTRAC

Background:

Simvastatin may increase the levels of NO and improve endothelial dysfunction in patients with SH and to reduce the pressure of the portal vein is characterized by a decrease of Hepatic Venous Pressure Gradient (HPVG). The prevalence of liver cirrhosis worldwide ranks seventh leading cause of death. Increasing pressure in the portal vein (Portal hypertension) lead to esophageal varices and the more likely the patient is bleeding. Endothelial dysfunction in liver cirrhosis caused a decrease in the levels of NO resulting in an imbalance between contraction and relaxation factors in the portal vein and increase the pressure on the portal vein. The Aims of this research are to prove Simvastatin effect on nitric oxide and portal vein flow velocity in liver cirrhosis patients.

Methods:

This study used an experimental research design randomized controlled trial, with 29 samples were divided into treatment groups SH 14 people given simvastatin 20mg dose and control 15 people were given a placebo during the study. Serum NO levels were determined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Magnitude of portal venous flow velocity was measured using ultrasound SonoAce R7 (Samsung South Korea). NO levels test serum and portal venous flow velocity using analysis of variance (ANOVA) and used to determine the significance difference of $p < 0.05$.

Result:

Simvastatin significantly increase NO level serum ($5,14 \pm 2,55 \mu\text{g/mL}$ vs $5,57 \pm 2,54 \mu\text{g/mL}$; $p = 0,003$) decrease portal venous flow velocity ($18,48 \pm 2,66 \text{ cm/s}$ vs $16,58 \pm 2,09 \text{ cm/s}$; $p = 0,004$), there is negative correlation between NO level and portal venous flow velocity $p = 0,012$.

Conclusion:

Simvastatin increase NO level serum and decrease portal venous flow velocity in liver cirrhosis patients.

Key words: liver cirrhosis, nitric oxide, portal venous flow velocity, simvastatin.

ABSTRAK

Latar Belakang:

Simvastatin dapat meningkatkan kadar NO dan memperbaiki disfungsi endotel pada pasien SH dan mampu menurunkan tekanan vena porta ditandai dengan penurunan Hepatic Venous Pressure Gradient (HPVG). Prevalensi Sirosis Hati (SH) diseluruh dunia menempati urutan ketujuh penyebab kematian. Peningkatan tekanan dalam vena porta [Hipertensi Portal (HP)] menimbulkan varices esophagus dan makin besar kemungkinannya pasien mengalami perdarahan. Disfungsi endotel pada sirosis hati sebabkan penurunan kadar NO sehingga terjadi ketidakseimbangan antara faktor relaksasi dan kontraksi di vena porta dan meningkatkan tekanan pada vena porta. Tujuan Penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar nitrit oksida dan kecepatan aliran vena porta.

Metode Penelitian:

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimental dengan metode randomized controlled trial, dengan sampel 29 orang SH dibagi menjadi kelompok perlakuan 14 orang diberikan simvastatin dosis 20mg dan 15 orang kontrol diberikan placebo selama penelitian. Kadar NO serum ditentukan menggunakan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Besaran Kecepatan aliran vena porta diukur menggunakan ultrasonografi SonoAce R7 (Samsung Korea Selatan). Uji kadar NO serum dan kecepatan aliran vena porta menggunakan analysis of variance (Anova) dan untuk menentukan perbedaan kemaknaan digunakan $p < 0,05$.

Hasil Penelitian:

Simvastatin secara bermakna meningkatkan kadar NO serum ($5,14 \pm 2,55 \mu\text{g/mL}$ vs $5,57 \pm 2,54 \mu\text{g/mL}$; $p < 0,003$) dan menurunkan kecepatan aliran vena porta ($18,48 \pm 2,66 \text{cm/s}$ vs $16,58 \pm 2,09 \text{cm/s}$; $p = 0,004$), dan terdapat korelasi negatif antara kadar NO dan kecepatan aliran vena porta dengan $p < 0,012$.

Kesimpulan:

Simvastatin meningkatkan kadar NO serum dan menurunkan kecepatan aliran ven porta pada pasien sirosis hepatis.

Kata kunci: kecepatan aliran vena porta, nitrit oksida, simvastatin, sirosis hepatis

Pendahuluan

Prevalensi Sirosis Hati (SH) diseluruh dunia menempati urutan ketujuh penyebab kematian. Sekitar 25.000 orang meninggal tiap tahun akibat penyakit ini. Prevalensi penyakit SH dapat menimbulkan sekitar 35.000 kematian pertahun di Amerika Serikat (AS) Sirosis merupakan penyebab kematian utama yang kesembilan di AS dan bertanggung jawab terhadap 1-2% seluruh kematian di AS. Banyak pasien meninggal pada dekade keempat atau kelima kehidupan mereka akibat penyakit ini.¹ Belum ada data resmi nasional tentang SH di Indonesia.

Namun dari beberapa laporan di Rumah Sakit (RS) pemerintah di Indonesia berdasarkan klinis saja, dapat dilihat bahwa prevalensi SH yang dirawat dibangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3,6 – 8,4 % di Jawa dan Sumatera, sedang Sulawesi dan Kalimantan dibawah 1%.²

Beberapa penelitian klinis dan eksperimen mendapatkan adanya disfungsi endotel pada sirosis hati yang ditunjukkan melalui penurunan kadar NO. Penyebab penurunan dari kadar ini masih belum diketahui dengan jelas, diduga ada hubungannya dengan sirkulasi hiperdinamik dan adanya endotoksemia yang umum dijumpai pada sirosis hati. Disfungsi endotel dapat mempengaruhi ketidakseimbangan antara faktor faktor relaksasi dan kontraksi, antara mediator prokoagulan dan antikoagulan atau antara zat-zat yang menghambat dan mendorong pertumbuhan. Petanda biokimia yang lazim dipakai untuk penentuan disfungsi endotel maupun perbaikan fungsi endotel salah satunya NO.³

Hal yang penting lain adalah adanya penemuan mengenai penggunaan preparat simvastatin dapat memperbaiki fungsi dari eNOS. Pada penelitian Juan G Abraldes dkk didapatkan hasil bahwa penggunaan preparat statin dapat meningkatkan kadar NO dan

memperbaiki disfungsi endotel pada pasien SH dan penggunaan preparat statin mampu menurunkan tekanan vena porta ditandai dengan penurunan Hepatic Venous Pressure Gradient (HPVG).⁴

Adanya keterbatasan penggunaan terapi konvensional dengan β -bloker dan VLRQDO \square GH adanya hasil yang kurang memuaskan dengan terapi isosorbidmononitrat sebagai terapi pengganti sehingga efek pleotropik dari simvastatin yang diharapkan dapat memberikan kontribusi terapi pada keadaan HP pada pasien SH.⁵

Banyaknya kejadian HP dan adanya gangguan kadar NO pada pasien SH, membuat peneliti memfokuskan penelitian ini mengenai pengaruh simvastatin terhadap kadar NO dan reduksi tekanan vena porta sebagai salah satu faktor risiko terjadinya perdarahan varices esofagus pada pasien SH

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan Randomized Double Blind Control Trial, dengan sampel 30 pasien penderita sirosis hati yang terbagi atas 15 pasien dengan simvastatin 20mg/hari dan 15 pasien dengan plasebo. Sampel pasien hingga selesai penelitian sebanyak 29 pasien terbagi atas 14 pasien dengan simvastatin dan 15 pasien dengan plasebo.

Penentuan besar sampel yang kami gunakan melibatkan parameter tingkat kesalahan atau α dan tingkat kekuatan Pen^gujian atau $1 - \beta$. Formulasi besar

Maka dengan hasil kondisi diatas, penelitian ini menggunakan ukuran sampel minimal adalah:

$n = (1,96 + 1,282)^2 = 10,51$ dibulatkan menjadi 11.

Dengan demikian sampel minimal dalam penelitian ini adalah 11 responden dalam setiap kelompok. Dengan mempertimbangkan minimal besar sampel dan drop out maka diambil sampel sebesar

15 pasien SH (n=15 pasien untuk tiap kelompok) sehingga besar sampel telah cukup memadai dan memenuhi formulasi besar sampel. Teknik pengambilan sampel dengan simple random sampling menggunakan program Open Epi versi 2.3.

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta / Rumah Sakit Umum Daerah dr. Moewardi Surakarta, selama Juli-November 2014. Sampel yang diambil merupakan pasien SH yang kontrol rutin tiap bulan di Poli Gastroenterohepatologi maupun pasien yang dirawat di bangsal RSUD dr. Moewardi Surakarta, yang diambil secara acak dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani blangko persetujuan. Kemudian sampel dibagi atas dua kelompok dimana masing masing terdiri atas 15 pasien. Kelompok I adalah pasien yang diberi plasebo (kontrol), kelompok II adalah pasien yang diberi perlakuan simvastatin 20mg/hari (terapi).

Dosis simvastatin yang diberikan adalah 20mg/hari. Teknik pengambilan darah dan penanganan spesimen dimana pemeriksaan NO dan kecepatan aliran vena porta dilakukan baik sebelum dan sesudah perlakuan. Pemeriksaan NO Dilakukan dengan mengambil sampel darah melalui vena antecubiti dengan ruangan yang tenang dengan temperatur terkontrol (24 – 25 °C), darah diambil dengan tabung sitrat sebanyak 3 cc kemudian di bolak-balik perlahan-lahan 10 kali hingga homogen. Sentrifugasi 3000 g selama 10 menit, segera pisahkan plasma masukkan kedalam 3 sampel cup @ 0,3 cc plasma. Cantumkan identitas, nama, tanggal dan jenis pemeriksaan. Simpan di -20 °C (stabilitas 3 bulan). Pemrosesan darah dan pemeriksaan NO dilakukan dengan bekerja sama dengan Laboratorium Klinik Prodia. Reagen kit yang digunakan untuk pemeriksaan Nitrate/Nitrite Colorimetric

Assay adalah produk Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI 48108, USA, Cat: 780001, Lot: 0458197.

Pengukuran Colour Flow Mapping (CFM) sebaiknya pasien puasa dahulu antara 4-6 jam. Pada saat pemeriksaan posisi pasien berbaring atau dekubitus (left lateral dekubitus). Teknik pemeriksaan harus sistematis agar agar semua bagian hati dapat tervisualisasi, dengan transduser diarahkan sesuai potongan transversal atau subcosta dan longitudinal dengan pasien disarankan menahan nafas. Dinding vena porta akan tampak hiperekoik dibanding vena hepatica sebagai parameter pancarian vena tersebut untuk posisi mengukur aliran porta. Maka ambang batas terendah velositas vena porta pada orang normal adalah 12-13 cm/detik. Kecepatan aliran vena porta 1-1,2L/menit.

Data disajikan dalam bentuk mean ± SD kemudian dianalisis menggunakan SPSS 20 for windows. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan mann whitney test, t test, wilcoxon, product moment pearson dengan signifikansi p<0.05.

Hasil

Berdasarkan deskripsi dan pengujian homogenitas variabel karakteristik klinis dalam tabel. berikut menunjukkan bahwa semua variabel karakteristik klinis bersifat homogen karena perbedaan rata-rata variabel-variabel karakteristik klinis tersebut pada dua kelompok sampel yaitu kelompok perlakuan dan kelompok sampel tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen.

Tabel 1. Descriptif sampel

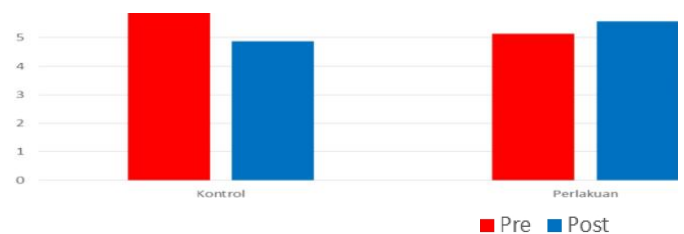
Deskripsi	Perlakuan		Kontrol		Uji Beda	
	rerata	SD	rerata	SD	Nilai Z	p
SGOT	14,064	13,438	106,93	94,79	0,218	0,847
SGPT	88,64	78,50	56,80	52,59	1,004	0,331
Ureum	53,07	45,66	52,67	39,35	0,066	0,949
Kreatinin	1,17	0,29	1,22	1,20	0,299	0,767
Albumin	3,09	0,73	2,91	0,56	0,743	0,464
Bilirubin 1	1,04	0,69	0,84	0,47	0,743	0,477
Bilirubin 2	0,66	0,40	0,76	0,49	0,895	0,377
Bilirubin total	1,70	1,06	1,60	0,85	0,196	0,847
PT	15,81	1,85	16,73	4,35	0,726	0,474
INR	1,0	0,0	1,4	0,5	0,1	0,9

	34	28	3	0	31	14
Asites	0,86	0,86	0,87	0,83	0,47	0,83
CN _{test}	93,79	21,81	91,00	29,19	0,289	0,774

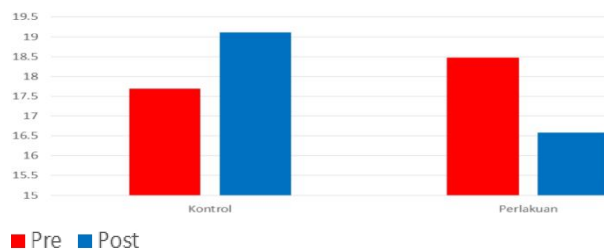
Simvastatin secara bermakna meningkatkan kadar NO serum ($5,14 \pm 2,55 \mu\text{g/mL}$ vs $5,57 \pm 2,54 \mu\text{g/mL}$; $p= 0,003$) dan menurunkan kecepatan aliran vena porta ($18,48 \pm 2,66 \text{ cm/s}$ vs $16,58 \pm 2,09 \text{ cm/s}$; $p= 0,004$), dan terdapat korelasi negatif antara kadar NO dan kecepatan aliran vena porta dengan $p= 0,012$.

Tabel 2. Uji statistic variable tergantung

Variabel	Sebelum		Sesudah		Uji beda	
	rerata	SD	rerata	SD	t	p
NO	5.14	2.55	5.57	2.54	3.662	0.003
Tekanan Vena Portae	18.48	2.66	16.58	2.09	3.443	0.004



Gambar 1. Perbandingan Kadar NO pre dan post pada kontrol dan perlakuan



Gambar 2. Perbandingan kecepatan aliran vena porta pre dan post pada kontrol dan perlakuan

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan, kelompok perlakuan mengalami peningkatan nitrit oksida (NO) yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol dan pemberian simvastatin dapat meningkatkan kadar NO pada sirosis hati. Keadaan ini disebabkan pada sirosis hepatis akan terjadi hipertensi portal (HP) yang akan bertindak sebagai Damage Associated Molecular Pattern (DAMP) yang akan ditangkap oleh Antigen Processing and Presenting Cell (APC) melalui jalur Toll Like Receptor-9 (TLR 9) dan akan dipresentasikannya melalui MHC II, kejadian ini akan merubah keseimbangan kearah Th1 yang akan menghasilkan Colony Stimulating Factor (CSF) dan Interferon- γ (IFN- γ). CSF akan mengaktifkan dan meningkatkan NO dengan berbagai cara,¹² begitupun dalam penelitiannya bahwa simvastatin akan meningkatkan eNOS.¹³

Penelitian ini menunjukkan, kelompok perlakuan memiliki kecenderungan penurunan rata-rata kecepatan aliran vena porta dibandingkan dengan kelompok kontrol secara meyakinkan, dan pemberian simvastatin secara bermakna dapat menurunkan kecepatan aliran vena porta. Tekanan normal vena portal adalah 5 - 8 mmHg dengan kecepatan aliran portal 1-1,2 L/menit. Vena portal adalah jalur pasif yang membawa darah dari usus ke hati. Hipertensi portal muncul bila

tekanan portal melebihi 8 mmHg. penurunan NO sebabkan meningkatnya resistensi awal dari aliran vena porta yang akan berkontribusi pada peningkatan aliran dan tekanan vena porta.¹⁴

Terdapat penelitian yang sejalan dengan penelitian ini mengenai penggunaan preparat simvastatin dapat memperbaiki fungsi dari eNOS. Dimana statin (3-hidroksi-3-methylglutaryl-coenzim A reduktaseinhibitor) yang dapat memperbaiki fungsi dari uncouple dari eNOS. Pada penelitian Juan G Abraldes dkk didapatkan hasil bahwa penggunaan preparat statin dapat meningkatkan kadar NO dan memperbaiki disfungsi endotel pada pasien SH dan penggunaan preparat statin mampu menurunkan tekanan vena porta ditandai dengan penurunan Hepatic Venous Pressure Gradient (HPVG).¹⁵ Penelitian dari Suci juga mendukung bahwa statin akan memperbaiki disfungsi endotel karena stres oksidatif dan meningkatkan NO.¹² begitupun menurut dalam penelitiannya bahwa simvastatin akan meningkatkan eNOS yang berujung peningkatan NO.¹³ Efek vasodilatasi NO diharapkan untuk menurunkan kecepatan aliran vena porta.¹⁶ Maka sejalan dengan penelitian ini pemberian Statin (3 -Hydroxy-3 - methylglutary-coenzym A reduktase inhibitor) dapat menurunkan tekanan tahanan vaskular intrahepatik dan perbaikan aliran aliran darah hepar dengan adanya vasodilatasi pada sirosis hati. Hal ini diperantarai dari peningkatan produksi NO oleh karna perbaikan endotel vaskular hati dengan meningkatkan endothelial Nitric Oxide Syntase (eNOS). Diharapkan statin dapat memperbaiki endotel pada jaringan hati untuk produksi NO, sehingga preparat ini dapat dipakai sebagai vasodilator selektif hipertensi portal pada sirosis hati.¹⁷

Penelitian ini berusaha melihat adanya hubungan korelasi antara perubahan kadar NO dengan kecepatan aliran vena porta pada perlakuan dengan

suplementasi simvastatin.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi yang negatif antara variabel NO dengan variabel kecepatan aliran vena porta secara bermakna. Hal itu dapat diartikan bahwa apabila variabel NO diperbaiki atau mengalami peningkatan maka kecepatan aliran vena porta kecenderungan mengalami penurunan yang berarti terjadi perbaikan hipertensi porta,.

Daftar Pustaka

1. Franchis R. Evolving. Consensus In Portal Hypertension Report Of The Baveno IV Consensus Workshop On Methodology Of Diagnosis And Therapy In Portal Hypertension. *J Hepatol.* 2005.43. Pp167–176
2. Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, et al.. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med;* 2001. 114. Pp869–873
3. Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *JHepatol.* 2007. 46; Pp1040–1046
4. Mason JC. Statins And Their Role In Vascular Protection. *Clinical Science.* 2003. 105; Pp251–266
5. Zhang Z, Wang M, Xue SJ, Liu DH, Tang YB. Simvastatin Ameliorates Angiotensin II-Induced Endothelial Dysfunction Through Restoration of Rho-BH4-eNOS-NO Pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012. 26 (1); Pp31- 40
6. Dahlan M.S. Menggunakan rumus besar sampel secara benar. Dalam : Dewi J (ed). Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta. 2009. Edisi 2. Pp: 33- 78
7. Santjaka A. Teknik sampling. dalam : Sigit H, Abay F (editors). Statistik untuk penelitian kesehatan. Nuha Medika. Yogyakarta. 2011. Edisi I. Pp: 50-66
8. Guntur HA. SIRS, sepsis dan syok septik imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan). Dalam : Guntur. Perspektif masa depan imunologi-infeksi. Sebelas Maret University Press. Surakarta. 2008. Pp: 35-37
9. Rajat SB, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Reynolds LJE. Direct.Reactive Oxygen Species Are Involved in Smoking-Induced Dysfunction of Nitric Oxide Biosynthesis and Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase An In Vitro Demonstration in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Circulation.* 2003. (107); pp2342-2347
10. Laufs U, Liao JK. Vascular Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors Trends in Cardiovascular. *Medicine* 2000. (10) (4); Pp143–148
11. Diez RR, Raquel RD, Lavoiz C, Mateos SR, Civantos E, Vita JR, et al. Statins Inhibit Angiotensin II/Smad Pathway and Related Vascular Fibrosis, by a TGF-b-Independent Process. *plosone* 2010. (5) (11); pp1-11
12. Suci M. The Role Of Nitric Oxide (NO) And Statins In Endothelial Dysfunction And Atherosclerosis. *Farmacia.* 2009. Vol. 57 (2). Pp: 131-140
13. Trocha M, Anna ML, Szuba A, Chlebda E, Piesniewska M, Sozański T, et al. Effect of simvastatin on nitric oxide synthases (eNOS, iNOS) and arginine and its

- derivatives(ADMA, SDMA) in ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Pharmacological Reports*. 2010. 62; Pp343-351
14. Young E, Yong E, Wong F. Renal Dysfunction in cirrhosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Medscape General Medicine*. 2004. 6 (4); Pp:9
 15. Garzia P, Ferri G, Ilardi M. Pathophysiology, Clinical Features and Management of Hepatorenal Syndrome. *Departement of Clinical Medicine, μLa Supresa University-Rome(Italy)*; 1998. 2:pp181-184
 16. Gulberg V, Moller S, Gerbes A, Henriksen JH. Increased Renal production of Natriuretic Peptide (CNP) in Patients with Cirrhosis and Funtional Renal Failure. *Gut*; 2000. 47: Pp: 852-857
 17. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010 (52). Pp: 605–613

Pengaruh Pemberian Premedikasi Alprazolam Pada Kadar Ii-6 Serum Terkait Dampak Stres

Zainal Abidin, A.A.subiyanto, Sugeng Budi Santosa,
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK.

Latar Belakang :

Alprazolam, 8-kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-á] (1,4) benzodiazepine, adalah turunan yang digunakan dalam pengobatan berbagai gangguan, termasuk serangan panik, kecemasan umum, Kondisi distress berkaitan dengan konsentrasi kortisol darah dan konsentrasi IL-6 plasma. Pajanan stresor merangsang hipotalamus, pituitari dan kelenjar adrenal, yang membentuk axis HPA serta terkait dengan dampak stres. Ekspresi IL-6 diinduksi oleh stimulasi sitokin, infeksi bakteri dan virus, serta komponen mikrobial seperti lipopolisakarida (LPS). IL-6 merangsang proses inflamasi melalui ekspansi dan aktifitas sel T, diferensiasi sel B dan induksi *acute-phase proteins* pada hepatosit..

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar IL-6 serum antara yang diberi dengan yang tanpa diberi Alprazolam 0,5 mg .

Metode :

Merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *randomized control trial*. Pasien dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan dengan menggunakan metode Elisa.

Hasil :

Dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan selisih kadar IL-6 serum yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Terlihat nilai t hitung = -5,432 (negatif) artinya bahwa selisih kadar IL-6 serum kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini juga dapat dilihat melalui deskripsi statistik dimana *mean* / rerata selisih kadar IL-6 kelompok perlakuan adalah -0,8520 pg/ml sedangkan pada kelompok kontrol adalah 0,2713 pg/ml.

Kesimpulan :

Pemberian Alprazolam memiliki pengaruh yang secara statistik dalam menurunkan nilai kadar IL-6 plasma 24 jam.

Kata Kunci : kecemasan, alprazolam, kadar IL-6

Latar Belakang Masalah

Alprazolam, 8-kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-*a*] (1,4) benzodiazepine, adalah turunan yang digunakan dalam pengobatan berbagai gangguan, termasuk serangan panik, kecemasan umum, dan depresi. Sejak diperkenalkan pada tahun 1960, alprazolam menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan di Amerika Serikat dan saat ini yang paling sering digunakan sebagai obat psikoaktif (Verster dan Volkerts, 2004). Alprazolam mudah melintasi sawar darah otak dan memasuki sistem saraf pusat. Alprazolam berikatan non selektif dengan kompleks reseptor gamma-amino butirat Acid (GABA)-benzodiazepine. (Verster dan Volkerts, 2004). GABA berikatan secara nonselektif pada 30% sinapsis otak. Sistem GABA berinteraksi dengan sistem neurotransmitter lain, termasuk noradrenergik, serotonergik, kolinergik, dan sistem opioidergik. Terutama interaksi alprazolam dengan serotonergik dan noradrenergik jalur ke sistem limbik dan struktur batang otak (misalnya, locus coeruleus) berkontribusi terhadap efektivitas klinis dalam pengobatan kecemasan dan depresi. (Verster dan Volkerts, 2004).

Ekspresi IL-6 diinduksi oleh stimulasi sitokin (IL-1, IL-10, TNF- α dan *platelet-derived growth factor* (PDGF)), infeksi bakteri dan virus, serta komponen mikrobial seperti lipopolisakarida (LPS). Aktivitas IL-6 ini sangat bervariasi karenanya makna biologis IL-6 didasarkan pada istilah yang digunakan untuk menjelaskan hal ini seperti Interferon β 2 (IFN β 2), *hepatocyte stimulating factor*, *cytokine T cell differential factor*, *B cell differential factor* dan *B cell stimulatory factor 2*. IL-6 merangsang proses inflamasi melalui ekspansi dan aktifitas sel T, diferensiasi sel B dan induksi *acute-phase proteins* pada hepatosit (Jones et al., 2001).

Organisme bertahan hidup dengan menjaga keseimbangan dinamis dengan lingkungannya. Organisasi homeostasis ini ada pada tingkat molekuler, seluler,

fisiologis dan perilaku. Stres adalah keadaan ancaman bagi keseimbangan ini. Adaptasi yang sukses tidak hanya menuntut kemampuan untuk merespon stres, tetapi juga kemampuan untuk mengendalikan respons stres dengan tepat (O'Connor et al., 2000). Kecemasan adalah reaksi rasa khawatir, rasa takut manusia yang tidak jelas sebabnya. Kecemasan memicu respon stres fisiologis, yang dapat menghambat penyembuhan luka, meningkatkan kebutuhan untuk anestesi, meningkatkan risiko pada anestesi, meningkatkan kebutuhan obat nyeri pasca operasi serta dapat mempengaruhi pemulihan pasca operasi misalnya, dengan memperlambat pernapasan, meningkatkan risiko komplikasi pada paru, penurunan aktivitas yang dapat meningkatkan risiko terjadinya thrombosis (Grieve, 2002; Stirling, et al., 2007; Spaulding, 2003). Kondisi distress berkaitan dengan konsentrasi kortisol darah dan konsentrasi IL-6 plasma maupun distribusinya di susunan saraf pusat. Pajanan stresor merangsang hipotalamus, pituitari dan kelenjar adrenal, yang membentuk axis HPA serta terkait dengan dampak stres, seperti peningkatan kadar kortisol dan katekolamin. (Dubovsky dan Thomas, 1995).

Interleukin-6 (IL-6) yang merupakan salah satu sitokin proinflamasi, beserta reseptornya, terdapat di berbagai area otak termasuk hipotalamus dan hipokampus, yang secara sentral terlibat dalam mediasi emosi serta perilaku. Sitokin IL-6 berpartisipasi juga dalam jejaring sistem imunitas dan neuroendokrin (Ganong, 1995).

Metode

Penelitian ini merupakan uji klinik dengan desain *Randomized Controlled Trial Double Blind* pada pasien yang menjalani operasi elektif sebagai subyek penelitian dengan tujuan mencari perbedaan pengaruh pemberian alprazolam tablet 0,5 mg dan tanpa pemberian alprazolam tablet 0,5 mg.

Kelompok penelitian dibagi menjadi dua yaitu kelompok Alprazolam (K1), dan tanpa pemberian alprazolam (K2).

Penelitian dilaksanakan di Instalasi Bedah Sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta setelah mendapatkan persetujuan komite etik.

Pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan dengan menggunakan metode Elisa. Kit yang digunakan adalah *Human IL-6 Immunoassay*, Quantikine Elisa dari *R&D System*.

Hasil

Dari penelitian yang dilakukan, peneliti mendapatkan subjek penelitian sebanyak 34 orang. Namun karena terdapat 4 data *outlier* (data ekstrem), data tersebut dikeluarkan sehingga hanya 30 data subjek yang dianalisis. Subjek penelitian diambil dengan metode *incidental sampling* dari pasien yang menjalani pembedahan elektif dengan status fisik ASA I dan II di instalasi bedah pusat RSUD Dr. Moewardi pada bulan November 2014 hingga Januari 2015. Dari 30 subjek penelitian, 15 subjek dimasukkan dalam kelompok perlakuan dan 15 subjek dimasukkan dalam kelompok kontrol.

Levene's test untuk uji homogenitas selisih kadar IL-6 serum $F = 2,313$ ($p=0,139$). Karena $p > 0,05$ maka dapat dikatakan tidak ada perbedaan varians antara selisih kadar IL-6 serum kelompok kontrol dan perlakuan (data homogen), sehingga yang kita baca adalah data pada *equal variances assumed*. Data menunjukkan bahwa $t = -5,432$ $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan selisih kadar IL-6 serum yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Terlihat nilai t hitung = $-5,432$ (negatif) artinya bahwa selisih kadar IL-6 serum kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini juga dapat dilihat melalui deskripsi statistik dimana *mean* / rerata selisih kadar IL-6 kelompok perlakuan adalah $-0,8520$ pg/ml

sedangkan pada kelompok kontrol adalah $0,2713$ pg/ml.

Pembahasan

Kecemasan perioperatif yang dapat memicu respon stres fisiologis, yang memiliki dampak mampu menghambat penyembuhan luka, meningkatkan kebutuhan untuk anestesi, meningkatkan resiko pada anestesi, meningkatkan kebutuhan obat nyeri pasca operasi serta dapat mempengaruhi pemulihan pasca operasi merupakan hal yang perlu diperhatikan pada manajemen pre operatif. Kondisi kecemasan tersebut sangat berkaitan erat dengan konsentrasi kortisol darah dan konsentrasi IL-6 plasma maupun distribusinya di susunan saraf pusat. Dewasa ini banyak ditawarkan berbagai manajemen dalam penanganan kecemasan ini, salah satunya adalah dengan pemberian alprazolam pada periode pre operatif.

Pada 6 jam sebelum operasi, pasien diambil darah sampel lalu diberikan alprazolam 0,5 mg. Setelah 6 jam pasca pemberian, pasien dilakukan pengambilan darah sampel kembali sebelum operasi. Kedua sampel tersebut lalu dilakukan pemeriksaan kadar il-6 dengan menggunakan metode Elisa. Kit dimana Kit yang digunakan adalah *Human IL-6 Immunoassay*, Quantikine Elisa dari *R&D Systems*. Dimana dari kedua kelompok tersebut telah dilakukan uji homogenitas dan normalitas terhadap berbagai karakteristik sampel (usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, umur serta pendidikan terakhir) dan hasilnya adalah normal dan homogen seperti terlihat pada tabel 1-10 dan gambar 1-11.

Setelah dipastikan bahwa populasi dan data yang dihasilkan adalah normal dan homogen, maka dilakukan uji *t*-tes independent, dan hasilnya seperti terlihat pada tabel 10 menunjukkan bahwa $t = -5,432$ $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan selisih kadar IL-6 serum yang signifikan antara

kelompok kontrol dan perlakuan. Terlihat nilai t hitung = -5,432 (negatif) artinya bahwa selisih kadar IL-6 serum kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini juga dapat dilihat melalui deskripsi statistik dimana *mean* / rerata selisih kadar IL-6 kelompok perlakuan adalah -0,8520 pg/ml sedangkan pada kelompok kontrol adalah 0,2713 pg/ml. Dimana dari data tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa kadar il-6 pada kelompok kontrol lebih rendah secara signifikan dibandingkan perlakuan pada saat menjelang operasi, begitu juga selisih kadar il-6 6 jam sebelum operasi dan menjelang operasi dimana pada kelompok perlakuan selisih tersebut secara signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan, pasien cenderung lebih tenang dan tidak terlalu cemas.

Hasil tersebut senada dengan penelitian sebelumnya yaitu oleh De Witte LJ et al (2002) yang menunjukkan bahwa pemberian alprazolam 0,5 mg yang diberikan secara oral dapat mengurangi kecemasan pasien yang akan menjalani proses operasi. Sedangkan penggunaan il-6 sebagai penanda tingkat kecemasan didasarkan pada beberapa penelitian antara lain Starkweather et al (2006) menemukan bahwa pasien yang menjalani operasi tulang belakang mengalami tingkat stres yang tinggi terlepas dari ruang lingkup operasi. Stres tinggi dan kecemasan yang berhubungan dengan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh yang diukur dengan tingkat aktivitas sel pembunuh alami dan interleukin-6.

Kesimpulan

Pemberian alprazolam 0,5 mg yang diberikan secara oral dapat menurunkan kadar IL6 dalam darah dan mengurangi kecemasan pasien

Daftar Pustaka

- Brenneman D, Schultzberg M, Bartfai T, Gozes I. 1992. Cytokine regulation of neuronal cell survival. *J Neurochem*; 58:454–60.
- Burns G, Almeida OF, Pasarelli F, Herz A. 1989. A two-step mechanism by which corticotrophin-releasing hormone releases hypothalamic beta-endorphin: the role of vasopressin and G-proteins. *Endocrinology*; 125:1365–72
- Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, Gold PW. 1988. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotrophin-releasing hormone secretion *in vitro*. *J Clin Invest*; 82:839–46
- Ciraulo DA, Antal EJ, Smith RB, et al. 1990. The relationship of alprazolam dose to steady-state plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 10:27–32.
- Crofford LJ, Sano H, Karalis K, 1993. Corticotrophin-releasing hormone in synovial fluids and tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Immunol*; 151:1587–96.
- De Witte Jan L, Alegret C, Daniel S I, and Cammu G, 2002. Preoperative Alprazolam Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Comparison with Oral Midazolam *Anesth Analg* ;95:1601–6)
- Dubovsky SL dan Thomas M, 1995. Serotonergic Mechanisms and Current and Future Psychiatric Practice. *Journal Clinical Psychiatry*. 56 (suppl 2): 38–48
- Edwards JG; Inman WHW; Pearce GL; Rawson NSB. 1991. Prescription-event monitoring of 10895 patients treated with alprazolam. *Br J Psychiatry*;158:387–392

- Ekman R, Servenius B, Castro MG, 1993 . Biosynthesis of corticotrophin-releasing hormone in human T-lymphocytes. *J Neuroimmunol*; 44:7–13.
- Ericsson A, Liu C, Hart RP, Sawchenko PE. 1995. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1 induced cellular activation. *J Comp Neurol*; 361:681–98.
- Ganong WF, 1995. Review of Medical Physiology. 17th ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut. 251–261,368–369.
- Grieve RJ. 2002. Day surgery preoperative anxiety reduction and coping strategies. *Br J Nurs*. 11(10): 670–678.
- Guzman C, Calleros CH, Giergo LL, Montor JM. 2010. Interleukin-6: A Cytokine Role in the Neuroimmunoendocrine Network. *The Open Neuroendocrinology Journal*. 3:152-160
- Heinrich Peter C, Behrman I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L, 1998. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway1. *Biochem. J*. 334, 297–314
- Iqbal MM; Sobhan T; Ryals T. 2002. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*;53:39–49.
- Jonas JM dan Cohon MS, 1993. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: A review of the literature. *J Clin Psychiatry*;54(Suppl 10):25–45
- Jonas JM, Hearnon AE. 1996. Alprazolam and suicidal ideation: A meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*; 16:208–211.
- Jones SA, Horuichi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM, 2001. The Soluble Interleukin 6 Receptor: mechanisms of Production and Implications in Disease. *The FASEP Journal*. 15:43-58
- Juhl RP, van Thiel DH, Dittert LW, Smith RB. 1984. Alprazolam pharmacokinetics in alcohol liver disease. *J Clin Pharmacol*; 24:113–119.
- Kagan I dan Bar-Tal, 2008 Y. The effects of preoperative uncertainty and anxiety on short-term recovery after elective arthroplasty. *J Clin Nurs*.;17(5):576-583.
- Karalis K, Sano H, Redwine J., 1991. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotrophin-releasing hormone in vivo. *Science*1; 254:421
- Kirkwood C; Moore A; Hayes P; DeVane CL; Pelonero A, 1991. Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*;50:404–409.
- Kroboth PD; Smith RB; Stoehr GP; Juhl RP. 1985. Pharmacodynamic evaluation of the benzodiazepine-oral contraceptive interaction. *Clin Pharmacol Ther* 38:525–532.
- Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R, de Jong F, Hackeng WH, 1984 Corticotrophin releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotrophin release in man. *J Clin Endocrinol Metab*; 58:298–303
- Ma'at S, 2012. *Inflamasi*. Airlangga University Press. Edisi 1:47-113
- Mastorakas G; Chrousos GP; Weber JS, 1993. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 77
- Murti B, 2010. Desain dan ukuran sampel untuk penelitian kualitatif dan kuantitatif di bidang kesehatan. Edisi

- ke-2 Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- O'Connor T.M. , O'Halloran D.J. , Shanahan F.,2000. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia.QJM. Volume 93, issue 6 pp 323-333
- Oo CY, Kuhn RJ, Wright CE, McNamara PJ, 1995. Pharmacokinetics in lactating women: Prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*;40:231–236.
- Otani K, Yasui N, Kaneko S, 1997. Effects of genetically determined s-mephenytoin 4-hydroxylation status and cigarette smoking on the single-dose pharmacokinetics of oral alprazolam. *Neuropsychopharmacology*;16:8–14.
- Scavone JM, Greenblatt DJ, Goddard JE, Friedman H, Harmatz JS, Shader RI, 1992. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual and oral alprazolam in the post-prandial state. *Eur J Clin Pharmacol* 42:439–443.
- Scavone JM, Greenblatt DJ, Shader RI, 1987. Alprazolam kinetics following sublingual and oral administration. *J Clin Psychopharmacol* 7:332–334
- Schmith VD dan Piraino, Smith RB, Kroboth PD. 1991. Alprazolam in end-stage renal disease. I. Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 31:571–579.
- Scopa CD, Mastorakos G, Friedman TC, Melachrinou MC, Merino MJ, Chrousos GP. 1994. Presence of immunoreactive corticotrophin-releasing hormone in thyroid lesions. *Am J Pathol*; 145:1159–67.
- Spath-Schwalbe E, Hansen K; Schmidt F. 1998. Acute effects of recombinant interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:1573–9
- Spaulding NJ, 2003Reducing anxiety by pre-operative education: make the future familiar. *Occup Ther Int.*; 10(4):278-293.
- Starkweather AR; Witek-Janusek ;, Nockels RP; Peterson J; Mathews HL; 2006. Immune function, pain, and psychological stress in patients undergoing spinal surgery.*Spine.*;31(18):E641-E647.
- Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW, 1992. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med*; 117:854–66.
- Stirling L, Raab G, Alder EM, Robertson F. 2007. Randomized trial of essential oils to reduce perioperative patient anxiety: feasibility study. *J Adv Nurs.*;60(5): 494-501.
- Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J., 1995A comparison of the effects of human and ovine corticotrophin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:412–17.
- Verster CJ dan Volkerts RE. 2004. Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam: A Review of the Literature. *CNS Drug Reviews* Vol. 10, No. 1, pp. 45–76.

Perbedaan Kadar HSP-90 pada Ketuban Pecah Dini Aterm dan Normal

Soetrisno, Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati, Margaretha

Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Sebelas maret University/
Dr. Moewardi General Hospital Surakarta

ABSTRACT

Abstract

Objective:

To prove whether or not the heat shock protein 90 (HSP90) level in preterm pregnancy is higher than that in normal pregnancy so that it can explain the premature rupture of membrane (PROM) in preterm pregnancy biomolecularly (HSP90).

Method:

This study was an analytical observational research with cross-sectional research design. The subject of research consisted of 30 women, divided into 2 groups, each of which contained 15 women. The independent variables were: HSP90, while the dependent variable was premature rupture of membrane (PROM) in preterm pregnancy. The data analysis was conducted using statistic analysis with t-test.

Result:

The subject of research consisted of 30 women, divided into 2 groups, each of which contained 15 women. Considering the characteristic of women in both research group, the mean HSP90 level in pregnant women serum with early rupture membrane was higher (131,92) than that in normal pregnant women (80,28) and the difference was significant statistically ($p < 0,001$). Meanwhile, regarding the age variable, there was a significant/heterogeneous difference between the two groups ($p < 0,05$). The women with < 35 years age had risk of developing premature rupture of membrane 3 times higher than those with ≥ 35 .

Conclusion:

The mean HSP90 level in PROM was found higher in preterm pregnancy and this difference was statistically significant. Maternal age affected the premature rupture of membrane incidence, in which the age < 35 years had higher risk of developing early membrane rupture.

Keywords: *Heat Shock Protein 90, early membrane rupture, maternal stress.*

Abstrak

Tujuan:

Membuktikan apakah kadar *Heat Shock Protein* 90 (Hsp90) lebih tinggi pada ketuban pecah dini dibandingkan normal ibu hamil aterm sehingga dapat menjelaskan kejadian ketuban pecah dini kehamilan aterm secara biomolekuler (Hsp90).

Metode:

Penelitian observasional analitik dan desain penelitian potong lintang. Jumlah subyek penelitian adalah 30 orang, terbagi ke dalam 2 kelompok dan setiap kelompok 15 orang. Variabel independen: kadar Hsp90, Variabel dependen: KPD Hamil Aterm. Analisa statistik dengan uji t.

Hasil:

Jumlah subyek penelitian adalah 30 orang, terbagi ke dalam 2 kelompok dan setiap kelompok 15 orang. Berdasarkan karakteristik ibu pada kedua kelompok penelitian, Rerata kadar HSP90 pada serum ibu hamil dengan KPD lebih tinggi (131,92) dibandingkan dengan kelompok hamil normal (80,28) dan perbedaan tersebut secara statistik bermakna ($p < 0,001$). Sedangkan pada variabel umur antara kedua kelompok penelitian terdapat perbedaan bermakna / tidak homogen ($p < 0,05$). Ibu berumur < 35 tahun beresiko mengalami KPD sebanyak 3 kali lebih besar dibanding umur ≥ 35 tahun.

Kesimpulan:

Rerata kadar Hsp90 pada ketuban pecah dini didapatkan lebih tinggi dari pada hamil aterm normal dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Umur ibu berpengaruh terhadap kejadian Ketuban Pecah Dini, yaitu umur $<$ dari 35 tahun lebih beresiko untuk mengalami KPD .

Kata kunci: *Heat Shock Protein* 90, KPD, Stres Maternal

INTRODUCTION

Premature rupture of membranes (PROM) is an important problem in obstetrics because it is related to birth complication constituting prematurity and chorioamnionitis infection to sepsis leading to increasing perinatal morbidity / mortality and maternal.¹

PROM incidence is 8 - 10% in pregnant women.² Meanwhile, according to Journal of Health Sciences Management and Public Health 2006, PROM incidence rate varies from 4% to 14%, with 30% - 40% cases is preterm, resulting in fetal morbidity and mortality.

Premature rupture of membranes is the release of amniotic liquid before childbearing onset. Some factors result in PROM including infection, smoking, maternal psychological stress factor.¹

The fact shows that PROM frequently occurs in pregnant women with physical, psychical and social stressors. In the conditions above, free radical is found widely, as the cause of PROM. Up to now, the mechanism of PROM due to stressor resulting in free radical has not been explained, particularly in biomolecular manner.

This study was intended to explain biomolecularly the relationship between stressor resulting in free radicals and the PROM incidence.

In pregnant women with environmental factor potentially resulting in free radical will lead to lower antioxidant level. The imbalance of antioxidant compensation regulation mechanism and free radical will result in a condition called oxidative stress. It will lead to increasing hypoxia-inducible factor (HIF) as a result of vascular hypoxia condition incidence, and HIF will later stimulate heat shock factor (HSF) transcription.³

Soti (2005) states HSF transcription is necessary for HSP induction during hypoxia and reoxygenation, particularly HSP90. HSP90 is a protein important to

helping create and maintain other proteins and stimulate cell survival after a variety of pathological condition (chaperone function). For that reason, chaperone function is the key factor to adapting to endogenous stress in some tissues.⁴

Padmini (2012) states that protein (HSP90) level is very important because the very high or low of HSP0 level may result in such pathological states as abnormal growth, cellular malformation development and death. Thus, the increasing HSP0 expression at threshold is an important means of cellular protection during pathological stress (distress).⁵

HSP affects transcription process leading to pro-inflammatory cytokine such as IL-1 β and TNF- α .^{6,7} Both of them can stimulate prostaglandin production by hypothalamus cell.⁸ When there is infection and inflammation, IL-1 and prostaglandin activity increases producing tissue collagenase thereby leading to collagen depolymerization in chorionic/amniotic membrane resulting in thin, weak and fragile amniotic membrane so that PROM occurs. Parry's study (1998) suggested that in PROM there is imbalance of matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor matrix metalloproteinase (TIMP).

METHOD

This study was an analytical observation with cross-sectional research design with 30 samples divided into 2 groups: 15 samples in control group (normal preterm pregnancy) and study group (preterm pregnant women with premature rupture of membrane). Both groups undertake examination for HSP 90 level in serum and the data obtained was then analyzed statistically using t-test. The research was conducted from March to April 2014 in Obstetric and Gynecological department of Surakarta Dr. Moewardi Local General Hospital and in Surakarta Prodia Laboratory.

RESULT

Characteristics of Research Subject

Table 1.1. Distribution and Variability of Research Subject Data

Variable	N	Min	Max	Mean	SD
Age	30	21.0	38.00	30.83	5.34
Parity	30	1.00	5.00	2.56	1.27
Hb	30	10.40	13.00	12.13	1.06
GDS	30	74.00	114.00	89.26	10.39
Ureum	30	15.00	38.00	26.08	7.36
Creatinine	30	0.30	0.90	0.64	0.18
SGOT	30	16.50	29.40	23.25	3.67
SGPT	30	16.30	29.70	24.15	3.42
Systolic	30	100.00	130.00	115.66	8.58
Diastolic	30	70.00	80.00	78.33	3.79

From the data above, it can be found that the mean pregnant women age variable is $30,83 \pm 5.34$ years with mean parity of $2,56 \pm 1,27$, Hb level of $12,13 \pm 1,06$, GDS of $89,26 \pm 10,39$, ureum of $26,08 \pm 7,36$, creatinine of $0,64 \pm 0,18$, SGOT of $23,25 \pm 3,67$, SGPT of $24,15 \pm 3,42$, systolic pressure of $115,66 \pm 8,58$ and diastolic pressure $78,33 \pm 3,79$.

Table 1.2 The variance test on Mean Subject according to premature rupture of membrane group and normal.

Variable	Group	N	Mean	SD	P value
Age	PROM	15	28.53	4.71	0.01*)
	Normal	15	33.13	5.05	
Parity	PROM	15	2.46	1.24	0.67
	Normal	15	2.66	1.34	
Hb	PROM	15	12.26	1.12	0.53
	Normal	15	12.01	1.02	
GDS	PROM	15	20.06	9.19	0.68
	Normal	15	88.46	11.74	
Ureum	PROM	15	24.79	7.87	0.34
	Normal	15	0.66	6.84	
Creatinine	PROM	15	0.62	0.18	0.57
	Normal	15	24.00	0.19	
SGOT	PROM	15	22.50	3.92	0.27
	Normal	15	22.14	3.37	
SGPT	PROM	15	23.15	3.31	0.11
	Normal	15	112.66	3.33	
Systolic	PROM	15	118.66	7.74	0.054
	Normal	15	78.66	7.55	
Diastolic	PROM	15	78.00	3.51	0.63
	Normal	15	4.14		

*Significance value, $p < 0.05$

From the result of mean variance test on PROM and normal groups, it can be found that: There is no significant difference in parity, Hb level. GDS, ureum, creatinine, SGOT, SPGPT and diastolic pressure variables, There is a significant difference in maternal age variable ($p < 0,05$).

Age

Table 3: Result of Chi Square test on the different percentage between < 35 year-and ≥ 35 year-age groups.

	PROM	Normal	Total	Prevalence ratio	P
< 35 year	13	8	21	3.968	*0.046
≥ 35 years	2	7	9		
Total	15	15	30		

Table 3 above shows that there was a percentage difference of < 35 year-and ≥ 35 year-age groups. This difference is significant statistically in which $p = 0,04$ ($p < 0,05$) so that it could be concluded that maternal age is related to the risk of Premature Rupture of Membrane incidence, in which the women aged < 35 year have risk of developing Premature Rupture of Membrane three times higher than those aged ≥ 35 years (PR 3,96).

Normality Test on HSP90

The analysis on HSP-90 variable using normal distribution test Kolmogorov-Smirnov) in PROM and normal pregnant group showed that the data are distributed normally with p value = $0,79$ ($p > 0,05$) for PROM and $p = 0,84$ ($p > 0,05$) for normal pregnant group, so that HSP-90 levels are homogeneous in both PROM and normal pregnancy groups.

Serum HSP 90 level in preterm PROM and normal pregnancies

Table 1.3: Distribution of mean HSP-90 level for PROM and normal pregnant groups

Group	Sample Size (N)	Distribution of HSP-90 (ng/ml)	P
Normal	15	80.28 ± 13.39	0.00
PROM	15	131.92 ± 26.66	

From table 3, it can be found that the distribution of mean HSP-90 seems to be higher in PROM (131,92±26,66 ng/mL), compared with the normal pregnancy (80,28±13,39 ng/mL). The result of chart interpretation shows that HSP-90 in PROM has higher peak than the normal pregnancy (Figure 5).

The tabulation of mean HSP-90 distribution calculation result shows the increasing distribution of mean HSP-90 from normal to PROM pregnancy groups.

The t-analysis using $\alpha=0,05$ proved that there is a significant difference of HSP-90 level between PROM and normal pregnancy groups with $p=0,00$ ($p<0,05$).

DISCUSSION

This research was an observational quantitative research using cross-sectional approach to prove the difference of Heat Shock Protein (HSP90) level in normal and Premature Rupture of Membrane pregnancies.

From the data of research subject consistent with inclusion and exclusion criteria it can be found the demographic characteristic of preterm PROM and normal groups presented in pregnant women's age, gestation, parity, occupation, and education. The criterion of normal pregnancy was the one in which during antenatal care, there was no complication for mother and fetus/infant.

In some study variables including Hb level, GDS, ureum, SGOT, SGPT, Systolic and Diastolic blood pressure, there was no statistically significant difference of HSP90 between Premature Rupture of Membrane and control groups ($p>0,05$), so that it was said as homogeneous. It means that those variables above did not affect the study.

Meanwhile, in age variable, there was a significant/heterogeneous difference ($p<0,05$); it means that the age variable affected the result of study. It is in line with an Iranian study conducted in 2010 stating that PROM was found widely in pregnant women aged from 20 to 30 years, and it was related to important factors such as social problems like lower education level and stress in marriage life. This current journal states that maternal age can affect her pregnancy, in this case PROM.⁹

There is a significant difference of mean HSP90 level between Premature Rupture of Membrane and control groups ($p=0,00$), in which HSP0 level of PROM group is 131,92±26,66, while that of control group is 80,28±13,39. It means that the high level of HSP 90 has risk of developing PROM.

In line with the original hypothesis of research, it can be found that the HSP 90 level of preterm pregnancy with Premature Rupture of Membrane is higher than that of normal pregnancy and this difference is significant statistically. The stress occurring results in imbalance of antioxidant and free radical and it serves as the factor stimulating Hypoxia-inducible factor (HIF) transcription in endothelium cell, in which HIF is required for heat shock protein 90 (HSP0) through Heat Shock Factor (HSF). HSP90 functions to protect protein in the cell in addition to affecting the transcription process producing pro-inflammatory cytokine such as Interleukin-1 β (IL-1 β), and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Receiving stimulation from pro-inflammatory cytokine IL-1 β and TNF- α will lead to increasing matrix

metalloproteinase and prostaglandin. As a result, it will generate the symptoms and sign of Premature Rupture of Membrane.

The increasing HSP90 level in this finding affects the Premature Rupture of Membrane incidence. It is in line with Padmini's (2012) study stating that the protein (HSP90) level is very important because the very high or low of HSP0 level may result in such pathological states as abnormal growth, cellular malformation development and death. Thus, the increasing HSP0 expression at threshold is an important means of cellular protection during pathological stress (distress).⁵

This study employed the limited number of sample and cross-sectional research design. To find out the change of and role of HSP0 level in PROM, a further research is required with cohort research design to study more in-depth in the same individuals. The cross-sectional research design can not provide information on the changing HSP90 level playing a part in PROM, but providing the information only on PROM prevalence in preterm pregnancy. Further research using amniotic membrane as the sample should also be conducted to find out the relationship between HSP90 level and PROM incidence.

The limitations of research were as follows.

This study did not examine the HSP0 level taken from amniotic membrane although the result will be more accurate compared with that in peripheral blood serum because it was not consistent with medical ethics and this study could not control all confounding variables, such as education, body weight, and height.

CONCLUSION

Considering the analysis on study result, it could be concluded: that there was a significant difference in which the HSP90 level of peripheral blood serum in Premature Rupture of Membrane group was higher than that in control group.

Age variable affected the Premature Rupture of Membrane in which the < 35 year age is riskier to have PROM.

REFERENCES

1. Manuaba IAC, Manuaba IBGF, Manuaba, IBG. *Komplikasi Umum Pada Kehamilan : Ketuban Pecah Dini*. Cetakan Pertama. Jakarta : EGC; 2007. Bab 6, Pengantar Kuliah Obstetri; 456-602007.
2. Soewarto S. *Ketuban Pecah Dini*. Ed 4. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka, Sarwono Prawirohardjo; 2009. Cetakan ke 2, bagian ke tiga, Ilmu Kebidanan.
3. Baird NA, Turnbull DW, Johnson EA. Induction of the Heat Shock Pathway During Hypoxia Requires Regulation of Heat Shock Factor by Hypoxia-inducible factor-1. J Biol Chem. 2006 Dec 15;281(50):38675-81
4. Söti C, Nagy E, Giricz Z, Vigh L, Csermely P, Ferdinandy P. Heat Shock Proteins as Emerging Therapeutic Targets. Br J Pharmacol. 2005 Nov;146(6):769-80.
5. Padmini E, Uthra V, Lavanya S. Effect of HSP70 and 90 in Modulation of JNK, ERK Expression in Preeclamptic Placental Endothelial Cell. Cell Biochem Biophys. 2012 Dec;64(3):187-95.
6. Lockwood CJ, Oner C, Uz YH, Kayisli UA, Huang SJ, Buchwalder LF, Murk W, et al. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) Expression in Preeclamptic deciduas and MMP9 Induction by Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 1 Beta in Human First Trimester Decidual Cells. *BOR Papers in Press. Biol Reprod*. Jun 2008; 78(6): 1064–1072.
7. Ekambaram P. HSP70 Expression and its Role in Preeclamptic Stress. Indian J Biochem Biophys. 2011 Aug;48(4):243-55.
8. Baratawidjaya. *Imunologi Dasar*. 7 th ed. Jakarta: 2005

Mahmoodi Z, Hoseini F, Shahr H, Ghodsi Z, Amini L, 2010, The Association Between Maternal Factors And Preterm Birth and Prematur Rapture of Membranes. Journal of Family and Reproductive Health. 2010 September;4(3):135-9.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH

Persyaratan Umum

1. Naskah yang diterima merupakan karya original, yang hanya diperuntukan buat jurnal medika moewardi dan belum pernah dipublikasikan pada media lain. (Kecuali Abstrak atau dipresentasikan dalam pertemuan ilmiah).
2. Naskah yang masuk jurnal ini dikaji secara ilmiah oleh para mitra bestari (*peer reviewer*) yang ditunjuk. Dewan redaksi dan berhak melakukan editing tanpa mengurangi substansi atau isi makalah.
3. Naskah yang masuk tidak dikembalikan, kecuali atas permintaan penulis. Untuk penulis kelompok/team, urutan nama penulis sudah mendapat persetujuan seluruh penulis.
4. Naskah dikirimkan dalam bentuk softcopy dalam bentuk CD atau disket dengan program MS Word dan disertai 2 (dua) hardcopy.
5. Pencantuman nama penulis berdasarkan kontribusi yang bermakna dalam hal peran sertanya pada grand design, konsep, analisis, penulisan atau suntingan yang dipublikasikan. Apabila ada perubahan dalam pencantuman nama penulis diberikan secara tertulis dengan disertai persetujuan seluruh penulis.
6. Seluruh pernyataan dalam makalah ini merupakan tanggung jawab penulis.

Abstrak dan Kata Kunci

Abstrak dibuat dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan jumlah maksimal 200 kata tidak terstruktur dan maksimal 250 kata untuk abstrak yang terstruktur. Untuk naskah penelitian abstrak berisi tentang latar belakang, tujuan, metode, hasil yang utama dan kesimpulan inti. Abstrak harus dibuat secara ringkas dan jelas sehingga memungkinkan dipahami tentang berbagai aspek yang baru dan penting tanpa harus membaca keseluruhan makalah atau naskah. Kata Kunci dicantumkan di bawah abstrak terdiri dari 3-10 kata.

Gambar/Foto

Gambar atau foto dicetak dalam kertas mengkilat, hitam putih, dengan format ukuran 3 R atau 4 R. Keterangan gambar atau foto diletakkan di bagian belakang dengan tulisan pensil.

Referensi

Daftar rujukan mengacu pada aturan penulisan Vancouver yang telah diperbaruhi sesuai dengan aturan yang baku. Dilakukan urutan kepustakaan sesuai urutan kemunculan dalam keseluruhan teks, tidak menurut abjad. Nama penulis dicantumkan semua apabila kurang dari 6 orang, apabila lebih dari 6 orang tulis keenam nama penulis pertama kemudian disertai oleh *et al..* Jumlah rujukan dibatasi maksimal 30 buah dengan mempertimbangkan:

- Usia referensi tidak lebih dari 10 (sepuluh) tahun.
- Bila rujukan berupa jurnal, singkatan harus memenuhi Index Medicus.

Kriteria Naskah

1. Naskah Asli merupakan hasil penelitian original dalam ilmu kedokteran maupun ilmu kesehatan lain pada umumnya. Format naskah meliputi : Pendahuluan yang berisi latar belakang masalah dan tujuan penelitian. Bahan dan cara : berisis disan penelitisan, tempat

dan waktu, populasi dan sampel, pengukuran dan analisis data. Hasil : dapat dikemukakan dalam bentuk tabel, grafik maupun tekstural. Diskusi berisi tentang pembahasan mengenai hasil penelitian yang ditemukan. Kesimpulan : berisi pendapat penulis berdasarkan hasil penelitian, ditulis secara lugas dan relevan dengan hasil penelitian.

2. Tinjauan Pustaka merupakan naskah review dari jurnal maupun buku teks mengenai berbagai hal mutakhir dalam ilmu kesehatan atau ilmu kedokteran.
3. Laporan Kasus: berisi paparan kasus yang ditemukan di klinik atau di lapangan yang merupakan kasus yang jarang atau menarik. Format penulisan Laporan Kasus meliputi: Pendahuluan, Laporan Kasus dan Diskusi.

Alamat Pengiriman Naskah :

Jurnal Medika Moewardi : Bagian Diklit RSUD Dr. Moewardi Jalan Kol.Soetarto 132 Telp. (0217)634634 Ext 153 Fax. (0217) 666954 E-mail :medikamoewardi@yahoo.co.id

Kepastian naskah dimuat atau ditolak akan diberitahukan secara tertulis. Penulis yang naskahnya dimuat akan mendapat bukti pemuatan sebanyak satu eksemplar.