

UJI KLINIS TERBUKA EFEK TERAPI STATIN (SIMVASTATIN) TERHADAP KADAR HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP) PADA PENDERITA DIABETES TIPE 2

Isbandiyah*

Abstrak

Latar Belakang. Diabetes mellitus (DM) mempunyai resiko kematian karena penyakit kardiovaskular dua sampai enam kali dibanding pasien tanpa DM, diketahui bahwa inflamasi berperan dalam pathogenesis aterosklerosis. hs-CRP merupakan salah satu marker inflamasi yang paling kuat dibanding marker inflamasi lain. HMG-CoA reduktase inhibitor atau statin mempunyai efek biologi yang luas disamping sebagai terapi menurunkan kadar kolesterol, juga dapat menurunkan kadar C-reaktive protein (CRP), hal ini dikenal sebagai efek pleotropik statin. Pasien diabetes tipe 2, di poliklinik Endrokinologi Penyakit Dalam RSSA Malang. Tujuan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai efek terapi statin terhadap kadar hs-CRP. Penelitian ini merupakan suatu uji klinis pre-post test design. Pasien DM tipe 2 dengan kadar LDL kolesterol > 100 mg/dl diberikan terapi statin, dengan target terapi statin < 100 mg/dl. Setelah satu bulan terapi statin 5 mg per hari, pasien yang tidak mencapai target diberikan statin 10 mg per hari selama satu bulan, selanjutnya sampai dosis statin 20 mg, pemeriksaan hs-CRP dilakukan dengan metode chemiluminesen dan LDL kolesterol dibitung dengan menggunakan formula Friedewald. Analisa statistik menggunakan T-test dan uji korelasi, dikatakan bermakna jika $p < 0,05$. Dari 79 pasien penelitian, 5 pasien drop out. Terapi statin 5 mg per hari dapat menurunkan rerata kadar hs-CRP, kolesterol LDL, kolesterol total, non-HDL, dan TG secara bermakna masing-masing 26,8%, 27,31%, 14,12%, 23,83%, dan 11,82% ($p < 0,05$). Pada terapi statin 10 mg didapatkan penurunan bermakna kadar kolesterol LDL, non-HDL dan kolesterol total, masing-masing 9,71%, 15,49%, 23,51% ($p < 0,05$). Dengan terapi statin 20 mg tidak ada hasil yang bermakna secara statistik. Pasien yang mencapai target terapi LDL < 100 mg/dl dengan terapi statin 5 mg sebanyak 41 pasien (56,16%), pada terapi statin 10 mg sebanyak 27 pasien (84,37%), dan pada statin 20 mg sebanyak 2 pasien (66,66%). Tidak didapatkan korelasi antara LDL kolesterol dengan hs-CRP. Kesimpulan Statin 5 mg dapat menurunkan kadar hs-CRP, LDL kolesterol, kolesterol total, non-HDL, trigliserida serta peningkatan HDL kolesterol secara bermakna, jika dibanding statin 10 mg dan 20 mg, tidak ada korelasi antara LDL kolesterol dengan hs-CRP.

Kata kunci : HMG-CoA reduktase, DM type 2, hs-CRP, LDL kolesterol

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Pasien diabetes melitus mempunyai resiko kematian karena penyakit kardiovaskular dua sampai enam kali dibanding pasien tanpa diabetes tipe 2, sedang angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) meningkat dua kali lebih tinggi pada pasien diabetes tipe 2 dibanding pasien tanpa diabetes.¹ PJK merupakan komplikasi makrovaskuler dari diabetes, dan seringkali diikuti oleh komplikasi makrovaskuler yang lain, seperti strok dan amputasi.¹ Beberapa faktor resiko yang menyokong terjadinya komplikasi ini antara lain dislipidemia, hipertensi, merokok dan faktor protrombotik. (Goede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pederson O, 2003 ; Grundy SM, Benjamin IJ, Burke JL, Chait A, 1999)

Aterogenesis merupakan proses peradangan tingkat rendah yang berkelanjutan (*continous low grade inflammation*). Proses

ini dimulai sejak usia muda dan berkembang perlahan-lahan sampai puluhan tahun. Beberapa penelitian klinis maupun laboratoris meyakini bahwa inflamasi berperan penting pada proses awal kejadian ini.³ Oleh karena itu pengukuran berbagai petanda inflamasi sangat diperlukan untuk memprediksi resiko kelainan kardiovaskular tersebut. Paul M Ridker dan kawan-kawan melakukan penelitian prospektif yang mengukur berbagai petanda inflamasi, yaitu hs-CRP, amiloid-A, sitokin IL-6 dan *soluble molecule type-1* (sICAM-1). Diantara beberapa petanda inflamasi tersebut, dikatakan bahwa hs-CRP merupakan prediktor independen yang paling kuat dan sangat signifikan terhadap resiko berbagai kejadian kardiovaskular di belakang hari.

(Rifai N, Ridker PM, 2001)

Karena inflamasi sangat berperan pada kejadian kardiovaskular, sehingga memungkinkan bahwa terapi anti inflamasi mempunyai keuntungan pada pasien dengan petanda inflamasi yang tinggi. Bila keadaan ini benar, maka akan dapat meramalkan suatu prognosis yang lebih baik dari terapi yang diberikan pada pasien dengan kadar hs-CRP yang tinggi.

* Staff Akademik Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

HMG-CoA reduktase inhibitor atau statin, merupakan salah satu obat yang dipakai untuk menurunkan kolesterol. Golongan statin ini juga diduga mempunyai efek pleotropik termasuk diantaranya yaitu perannya dalam menurunkan proses peradangan atau inflamasi, memperbaiki fungsi endotel, koagulasi dan trombosis serta berperan dalam stabilisasi plak aterosklerosis. (*Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003; Takemoto M, Liao JK, 2001*)

Beberapa penelitian membuktikan bahwa terapi statin dapat menurunkan angka kematian, serangan jantung, dan stroke. Albert dan kawan-kawan pada tahun 2001, menyimpulkan bahwa kadar CRP menurun sekitar 16,9% dengan pengobatan statin selama 24 minggu, penurunan ini tidak berhubungan dengan penurunan kadar kolesterol.⁷ Pada penelitian Ridker dan kawan-kawan disimpulkan bahwa pasien yang mempunyai kadar CRP rendah setelah terapi statin memberikan hasil klinis yang lebih baik (resiko kejadian PJK ulang dan kematian karena PJK) dibanding pasien dengan kadar CRP yang tinggi, dan dikatakan bahwa strategi dalam menurunkan kejadian kardiovaskuler dengan statin harusnya melibatkan CRP.⁸ Nissen dan kawan-kawan menunjukkan bahwa progresifitas aterosklerosis menurun dengan terapi statin secara intensif, hal ini dikaitkan dengan penurunan kadar CRP sekitar 30-40% setelah terapi intensif statin. (*Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Tim Crowe BS, Sasiela WJ, 2005*)

Berdasarkan efek yang dimiliki oleh statin tersebut diatas, maka pada penelitian ini kami ingin membuktikan bahwa pemberian statin pada pasien dengan diabetes tipe 2, mempunyai efek yang positif yaitu menurunkan kadar hs-CRP (menekan proses inflamasi atau aterosklerosis). Dengan harapan angka kesakitan maupun angka kematian akibat komplikasi kardiovaskuler dapat diturunkan ataupun ditekan, dan prognosisnya menjadi lebih baik.

Peran Kolesterol (LDL) dalam Aterogenesis

Lipoprotein plasma, terutama LDL, adalah sumber dari akumulasi kolesterol di dinding arteri. Beberapa studi epidemiologi pada manusia membuktikan bahwa peningkatan kolesterol LDL adalah aterogenik. *The Framingham Heart Study, the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, dan *Lipid Research Clinic trial (LRC)* mendapatkan hubungan langsung antara kadar kolesterol LDL dengan timbulnya PJK pada individu yang belum pernah menderita PJK sebelumnya dan terdapat hubungan yang kuat pula antara timbulnya serangan PJK ulangan pada individu yang sebelumnya telah menderita PJK.²

Lipoprotein secara normal dapat masuk maupun keluar dari dinding arteri melewati endotel melalui proses transistosis non reseptor. Derajat relatif masuknya lipopro-

tein ini ke dalam intima akan meningkat sebanding dengan konsentrasi lipoprotein dalam plasma, ukuran serta tekanan darah yang meningkat, dan juga peningkatan permeabilitas dinding arteri. (*Goldberg IJ, 2000*)

National Cholesterol Education Program (NCEP), menyatakan bahwa kolesterol LDL diatas 100 mg/dL adalah aterogenik, sedang LDL dibawah 100 mg/dL mempunyai resiko rendah terhadap timbulnya PJK. Oleh sebab itu target utama terapi kolesterol adalah LDL < 100 mg/dl (ATP III). Pada kadar LDL 100-129 mg/dL atau kadar diatas optimal menurut NCEP, aterogenesis mulai terjadi. Pada LDL 130-159 mg/dL aterogenesis berlanjut signifikan. (*Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJJ, McPherson PR, 2000; Talbert RL, 2004*)

Peranan LDL dalam timbulnya PJK melalui beberapa fase. Fase pertama dari aterogenesis adalah LDL yang berukuran kecil (small-dense LDL) dapat menembus endotel masuk ke tunika intima. LDL ini kemudian mengalami oksidasi⁹ dan akan merangsang endotel pembuluh darah mengeluarkan beberapa mediator yang menyebabkan makrofag bermigrasi ke tunika intima dan memfagositosis LDL, yang kemudian berubah menjadi sel busa dan kemudian fatty streak. Fatty streak ini mengandung banyak makrofag yang kaya dengan kolesterol, yang berasal dari LDL. Fase berikutnya adalah pembentukan *fibrous plaque*, dimana jaringan ikat akan menutupi lipid core yang banyak mengandung kolesterol. Fase ketiga adalah berkembangnya plaque menjadi *unstable plaque* yang rentan untuk pecah dan terbentuknya trombus dalam lumen pembuluh darah. Pecahnya plaque ini merupakan awal dari acute coronary syndrome. Peningkatan kolesterol LDL berperan sangat penting dalam timbulnya unstable plaque. Bukti-bukti penelitian klinis membuktikan bahwa penurunan kolesterol LDL akan menstabilkan plaque dan menurunkan angka kejadian PJK. (*Ross R, 1999*)

Inflamasi dan Aterogenesis

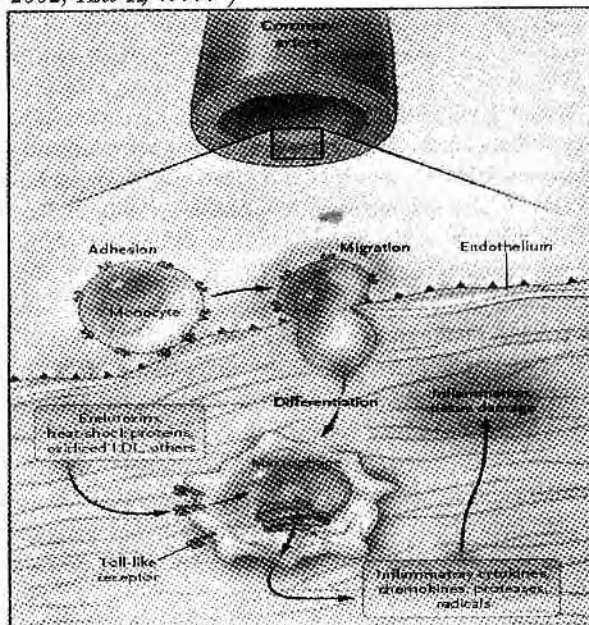
Peran inflamasi pada proses aterogenesis telah diketahui selama lebih dari satu dekade terakhir. Faktor trauma utama yang telah diketahui sebagai penyebab aterogenesis yaitu merokok, hipertensi dan lipoprotein yang aterogenik. Semua faktor resiko ini merangsang terjadinya peningkatan bahan-bahan berbahaya sehingga menyebabkan aktivasi endotel, endotel yang teraktivasi ini akan mensekresi molekul adesi lekosit seperti *vascular cell adhesion molecules (VCAM-1)*, *intercellular adhesion molecules (ICAM-1)* dan *E-selektin*, yang memfasilitasi perlekatan lekosit pada endotel. Begitu melekat, lekosit atau monosit ini akan berdiapedesis diantara sel-sel endotel untuk menyusup ke dalam tunika intima, migrasi ini memerlukan gradient kemoatraktan. Monosit ini selanjutnya mengalami diferensiasi menjadi

makrofag dan mengekspresikan reseptor-reseptor scavenger yang mengikat partikel-partikel lipoprotein yang termodifikasi misalnya LDL-teroksidasi. Proses ini menyebabkan terbentuknya foam cell (sel busa) yang menandai adanya lesi arterial atau fatty streak. Sel busa ini mensekresi beberapa sitokin inflamasi lokal pada lesi (gambar 2.1). (Goldberg IJ, 2000; Libby P, 2002)

Rangsangan trauma lebih lanjut akan menyebabkan penarikan dan akumulasi makrofag, mast cell dan sel T yang teraktifasi, sehingga menyebabkan pertumbuhan lesi aterosklerosis. Jadi keseluruhan tahap pada aterogenesis dipercaya melibatkan sitokin, molekul bioaktif yang lain dan sel-sel yang karakteristik pada proses inflamasi.

(Pearson TA, Menash GA, 2003)

Selama bertahun-tahun pengertian tentang peran inflamasi pada aterosklerosis terus mengalami perkembangan.14,16 Lesi aterosklerosis terutama terjadi pada jaringan elastis dan otot pembuluh darah yang berukuran besar dan sedang, sehingga menyebabkan iskemia jantung, otak maupun ekstremitas. Aterosklerosis terjadi sepanjang hidup manusia. Pembentukan lesi awal yang disebut fatty streak yang terjadi pada masa anak-anak merupakan inflamasi murni yang hanya mengandung *monocyte-derived macrophage* dan limfosit T. (Libby P, Ridker PM, Maseri A, 2002; Ross R, 19999)



Gambar 2.1. Peran Inflamasi makrofag pada arteri. Aktifasi endotel akan menyebabkan penarikan monosit yang selanjutnya berdiferensiasi menjadi makrofag. Beberapa molekul endogen mikroba dapat berikatan dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel (toll like receptor), yang menginduksi dan menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin inflamasi, kemokin, radikal oksigen dan nitrogen, serta molekul inflamasi yang lain sehingga

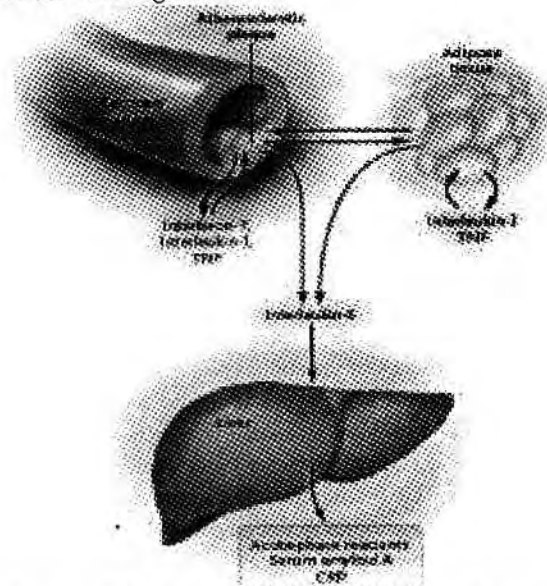
menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan. (NEJM 2005;352;1685-95)

Inflamasi dan Protein Fase Akut

Inflamasi merupakan respon terhadap luka jaringan. Inflamasi meliputi berbagai macam perubahan yang terjadi pada susunan sel dan jaringan yang akhirnya memudahkan proses fagositosis dan pembersihan zat asing. Inflamasi berhubungan dengan perubahan fisiologis baik lokal maupun sistemik yang disebut sebagai respon fase akut. Respon fase akut ini meliputi: demam, leukositosis, perubahan endokrin dan metabolic (misalnya sekresi protein fase akut oleh hati). Peningkatan sintesis protein fase akut ini dirangsang oleh mediator yang berasal dari inflamasi, yaitu sitokin yang dibebaskan oleh makrofag pada luka di endotel. (Danesh J, 2004)

Pada aterosklerosis, aktivasi sel-sel imun pada plaque akan menghasilkan sitokin yang berperan pada proses peradangan interferon , interleukine-1(IL-1), tumor necrosis factor (TNF) yang menginduksi produksi sejumlah interleukine-6 (IL-6). Sitokin-sitokin ini juga diproduksi oleh berbagai jaringan sebagai respon terhadap infeksi dan jaringan lemak pada pasien dengan sindroma metabolik. Interleukin-6 sebaliknya merangsang produksi sejumlah besar protein fase akut di hepar yaitu *C-reactive protein (CRP)* dan serum *amyloid A (SAA)* (gambar 2.2). (Tall AR. 2004; Meier Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. 2001; Hansson GK. 2005).

Akan tetapi SAA kurang menunjukkan hubungan yang bermakna dengan resiko PJK dan variasi hasilnya lebih besar dibandingkan CRP.



Gambar 2.2. Kaskade Sitokin. Sitokin inflamasi yang dikeluarkan plaque akan menginduksi produksi IL-6 yang

selanjutnya akan merangsang produksi reaktan fase akut, yaitu CRP, serum amyloid A, dan fibrinogen oleh hepar. (NEJM 2005;352;1685-95)

C-Reactive Protein (CRP)

CRP secara normal ada dalam serum manusia dalam jumlah yang kecil. CRP (hs-CRP) merupakan salah satu marker inflamasi yang saat ini paling banyak diteliti. Peningkatan hs-CRP nampaknya merupakan faktor resiko yang paling tinggi dibanding mediator inflamasi yang lain seperti TNF- α , IL-6 atau serum amyloid A. (Bhatt DL, 2002)

Peningkatan kadar CRP adalah non spesifik, tetapi merupakan petanda respon fase akut yang sensitif terhadap senyawa infeksius, stimulus imunologik, kerusakan jaringan dan inflamasi akut lainnya. Peningkatan kadar CRP yang menetap terjadi pada inflamasi kronis, meliputi penyakit autoimun dan malignansi. Pada kondisi akut konsentrasi CRP dapat meningkat sampai 1000 kali nilai normal.

(Rifai N, Ridker PM, 2001; Torzewski M, Rist C, 2000 ; Patel VB, Robbins MA, Topol EJ, 2001)

CRP Sebagai Prediktor PJK

Beberapa penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa konsentrasi hs-CRP pada plasma merupakan prediktor independen yang kuat terhadap resiko infark miokard, stroke, penyakit arteri perifer dan kematian akibat penyakit vaskuler pada individu yang sebelumnya tidak diketahui memiliki gangguan kardiovaskuler. Selain itu pada pasien dengan iskemia koroner akut, *stable angina pectoris* dan riwayat infark miokard, peningkatan konsentrasi hs-CRP berhubungan dengan terjadinya gangguan vaskuler. (Ridker PM, 2001).

Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa CRP juga berperan langsung dalam proses patologis pada pembentukan lesi aterosklerosis. Adanya reseptor CRP pada monosit dapat membantu penarikan monosit ke dinding arteri. CRP dapat merangsang makrofag untuk menghasilkan *tissue factor* yang sangat protrombosis sehingga memungkinkan terbentuknya jalur koagulasi dan inflamasi yang saling berhubungan. Selain itu CRP dapat mengaktifasi komplemen pada *plaque* aterosklerosis sehingga menyebabkan instabilitas *plaque*. CRP juga dapat menginduksi ekspresi molekul adesi yaitu *vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1)*, *intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)* dan *E-selectin* pada sel endotel koroner manusia. Pada kenyataannya, CRP mempunyai kemampuan untuk mensensitisasi sel endotel sehingga dapat dirusak oleh sel T CD4 yang sitotoksik. Peningkatan CRP berhubungan dengan disfungsi endotel dan progresifitas aterosklerosis. Selanjutnya CRP juga menyebabkan peningkatan reaktifitas pembuluh darah pada *unstable angina*. (Rifai N, Ridker

PM, 2001; Torzewski M, Rist C, 2000 ; Patel VB, Robbins MA, Topol EJ, 2001)

Beberapa faktor resiko PJK dapat memodulasi respon inflamasi dan mempengaruhi kadar CRP, misalnya pada obesitas, yang secara langsung berhubungan dengan peningkatan kadar CRP. Sel adipose memproduksi TNF- μ , TNF- μ ini menginduksi IL-6, sebagai stimulant utama pada sintesis CRP. Jadi sangat menarik bahwa peningkatan konsentrasi CRP merupakan petanda infeksi derajat rendah, terutama pada jaringan lemak visceral, dan bahwa CRP merupakan indikator penyakit kardiovaskuler sebagian mungkin disebabkan hubungan antara jaringan lemak dengan timbulnya resistensi insulin dan dislipidemia.

(Rifai N, Ridker PM, 2001; Tall AR, 2004)

Endotelium berperan sebagai antitrombotik dan vasodilatasi pada dinding vaskuler. Paparan endotel terhadap sitokin proinflamasi menginduksi terjadinya aktifitas prokoagulasi, yang menyebabkan ekspresi molekul adesi, dan menyebabkan gangguan relaksasi yang tergantung endotel. Semua perubahan fungsi endotel ini disebut dengan 'aktivasi endotel'. Peningkatan CRP berhubungan dengan terjadinya gangguan reaktifitas endotel secara sistemik pada penderita penyakit jantung koroner. Gangguan fungsi endotel sebagai vasodilator berhubungan dengan peningkatan konsentrasi CRP.

(Fichtlscherer S, 2000)

Apakah peningkatan ringan nilai basal CRP secara kronik berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit jantung koroner? Hal ini masih belum diketahui. Terdapat bukti bahwa CRP dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Ikatan CRP pada ligan dapat mengaktifasi sistem komplemen, menyebabkan penumpukan C3 pada jaringan. Pada binatang coba kondisi ini dapat memperluas infark miokard. Penumpukan C3 dan aktivasi komplemen pada arteri sangat berperan pada proses atherogenesis. Mekanisme lain terjadinya proses atherogenesis adalah CRP berikatan dengan *phosphocholin* sebagaimana yang terdapat pada *oxidized phospholipid* pada LDL, kemungkinan dapat meningkatkan *uptake* LDL dan pembentukan *foamcell*. CRP juga dapat menyebabkan aktivasi dan gangguan produksi *nitric oxide* endotel. (Tall AR, 2004; Pesceri V, Willerson JT, 2000)

Nilai Prediksi dan Interpretasi hs-CRP

Peningkatan beberapa kaskade inflamasi seperti *oxidized LDL*, sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- α), molekul adesi (ICAM-1, E-selectin), pengaruh rangsangan inflamasi pada hepar (IL-6) atau produk yang dihasilkan akibat rangsangan pada hepar (SAA, CRP) dan reaktan fase akut

yang lain dapat disebabkan oleh faktor selain aterosklerosis pada arteri koroner, yaitu aterosklerosis pada arteri lain, infeksi sistemik (penyakit jaringan ikat), infeksi lokal

(gingivitis, prostatitis, bronkhitis, infeksi saluran kencing, inflamasi pada gaster). Inflamasi sistemik juga dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi marker inflamasi sehingga menimbulkan kesalahan dalam menyimpulkan terjadinya aterosklerosis pada penyakit jantung koroner.

(Pearson TA, Mensah GA, 2003; Biasucci LM, Linco G, 1999)

Data dari Physicians Health Study (PHS) dan Women's Health Study (WHS) menunjukkan bahwa nilai prediktif dari hs-CRP lebih tinggi dibanding marker biokimia tradisional yang lain (total kolesterol, Kolesterol HDL), ataupun marker terbaru lipoprotein (a), homocystein, apolipoprotein A1 dan B1. (Pearson TA, Mensah GA, 2003)

Jika dibandingkan nampak bahwa kolesterol LDL yang telah ditetapkan sebagai marker PJK mempunyai nilai prediktor yang kurang kuat dibanding hs-CRP. Selanjutnya analisa *multivariate* terhadap faktor resiko yang lain (obesitas, hipertensi, diabetes, riwayat keluarga), hanya hs-CRP dan rasio kolesterol total dan kolesterol HDL (TC:HDL-C) yang memiliki nilai prediktif independen. Penelitian ini menunjukkan bahwa hs-CRP dapat mengidentifikasi adanya resiko penyakit kardiovaskuler di masa mendatang pada individu bahkan jika tidak terdeteksi dengan pemeriksaan lipid. (Rifai N, Ridker PM, 2001)

Nilai prediktif hs-CRP pada pria dan wanita akan meningkat jika dilakukan bersamaan dengan penilaian lipid. Data dari PHS menunjukkan bahwa dibanding kolesterol dan hs-CRP dibawah percentil ke 75, peningkatan total kolesterol (TC) saja terjadi peningkatan resiko 2,3 kali, dimana peningkatan hs-CRP saja resiko meningkat 1,5 kali. Sebaliknya pada peningkatan kolesterol total maupun hs-CRP terjadi peningkatan resiko sampai 5 kali. Selanjutnya jika dilakukan stratifikasi berdasarkan quintil hs-CRP dan quintil rasio total kolesterol: HDL (TC:HDL-C), resiko relatif terjadinya penyakit koroner untuk pertama kali pada quintil tertinggi dari hs-CRP dan rasio total kolesterol:HDL (TC:HDL-C) meningkat sekitar 9 kali dibanding quintil yang paling rendah. Data dari WHS menunjukkan hasil yang sama dengan PHS. (Rifai N, Ridker PM, 2001; Ridker PM, 2001)

Untuk menilai resiko terjadinya serangan koroner untuk yang pertama kali, konsentrasi hs-CRP diinterpretasikan berdasarkan nilai *cut-off* yang ditentukan berdasarkan penelitian prospektif. Masing-masing pasien

diklasifikasikan terjadinya resiko berdasarkan quintil, tergantung konsentrasi hs-CRP. Oleh karena itu nilai hs-CRP yang dilaporkan difokuskan pada resiko quintil dan tidak berdasarkan konsentrasi aktual dari hs-CRP. (Rifai N, Ridker PM, 2001)

Hs-CRP merupakan prediktor biologi yang baik dan stabil meskipun pada kenyataannya merupakan reaktan fase akut, jika penderita tidak menderita infeksi aktif atau menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi konsentrasi hs-CRP. *Cut point* resiko rendah (< 1 mg/L), resiko sedang (1-3 mg/L), resiko tinggi (> 3 mg/L) menunjukkan nilai *tertile* dari hs-CRP populasi dewasa.

Pengukuran CRP

Alat pemeriksaan CRP standar biasanya hanya dapat mendeteksi CRP terbatas pada konsentrasi 3-8 mg/L, sehingga pemeriksaan ini tidak sensitif pada nilai normal yang lebih rendah dan tidak dapat digunakan untuk memperkirakan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler secara efektif. Karena keterbatasan ini beberapa penelitian dilakukan untuk mendesain alat yang dapat dilakukan untuk menentukan konsentrasi CRP dengan tepat pada nilai normal, dan saat ini telah diproduksi alat pemeriksaan yang dapat mendeteksi CRP dengan sensitivitas tinggi atau '*high-sensitivity*' (hs-CRP). (Ridker PM, 2001)

Walaupun penelitian epidemiologis menunjukkan hubungan antara terjadinya inflamasi derajat rendah dengan resiko terjadinya penyakit vaskuler, aplikasi pemeriksaan hs-CRP pada praktek klinik memerlukan perkiraan resiko sesuai spektrum konsentrasi hs-CRP. Distribusi hs-CRP cenderung condong ke arah kanan sehingga diperlukan pengukuran hs-CRP ke dalam sistem ordinal. Pendekatan yang dilakukan untuk mengatasi problem ini adalah dengan menggolongkan nilai hs-CRP berdasarkan populasi dalam *quintil*. Aplikasi pendekatan dengan penggolongan *quintil* ini memerlukan pengetahuan tentang distribusi nilai hs-CRP pada populasi. Dengan pembagian berdasarkan *quintil* ini secara klinik seorang individu dapat digolongkan sebagai resiko rendah, ringan, sedang, tinggi dan sangat tinggi untuk terjadinya resiko penyakit kardiovaskuler di masa mendatang. (Ridker PM, 2001)

Yang perlu dipertanyakan adalah bagaimana sebaiknya hs-CRP diukur? Pengukuran hs-CRP harus dilakukan pada penderita dengan kondisi metabolik yang stabil tanpa adanya faktor inflamasi atau infeksi yang jelas. Hasil pengukuran hs-CRP dinyatakan dengan satuan mg/L. Jika pemeriksaan menunjukkan hasil > 10 mg/L harus dicari adanya infeksi atau sumber inflamasi yang dapat mengaburkan prediksi terjadinya penyakit jantung koroner. Jika > 10 mg/L, CRP harus diulang 2 minggu kemudian.¹⁵

Konsentrasi hs-CRP meningkat pada kondisi infeksi akut dan trauma. Jadi pemeriksaan hs-CRP harus dihindari dalam waktu 2-3 minggu pada penderita dengan infeksi

saluran nafas atas atau penyakit infeksi akut yang lain. Individu dengan kondisi inflamasi seperti arthritis rheumatoid atau lupus juga terjadi peningkatan hs-CRP dalam rentang klinik, pada kondisi ini pemeriksaan hs-CRP mungkin kurang bermakna. Pada sebagian besar individu konsentrasi hs-CRP relatif stabil dalam jangka lama, sehingga pemeriksaan hs-CRP dapat dilakukan tanpa tergantung waktu. Pada beberapa kasus pemeriksaan hs-CRP harus diulang untuk menyingkirkan kemungkinan terjadinya infeksi baru. (Meier Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, 2001; Ridker PM, 2001)

HMG CoA Reduktase Inhibitor (STATIN)

Dua modalitas utama pengobatan untuk menurunkan LDL adalah perubahan gaya hidup (*lifestyle changes*) dan terapi farmakologis. ATP-III merekomendasikan pendekatan gaya hidup multi dimensi untuk menurunkan resiko PJK, diantaranya adalah: penurunan intake lemak jenuh, meningkatkan serat yang mudah larut, menurunkan berat badan, dan meningkatkan aktifitas olah raga. Tujuan terapi farmakologis pada dislipidemia terutama ditujukan pada penurunan LDL-kolesterol, selain itu juga meningkatkan HDL-kolesterol dan menurunkan kadar trigliserida. Target kadar kolesterol pada diabetes (ATP-III) yaitu: LDL < 100 mg/dL, trigliserida < 150 mg/dL, dan HDL > 40 mg/dL. Salah satu obat yang direkomendasikan ATP-III adalah HMG CoA reduktase inhibitor (statin). (Grundy SM, Benjamin IJ, Burke JL, Chait A, 1999; Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJJ, McPherson PR, 2000; Talbert RL, 2004; Knopp RH, 1999; Moon YSK, Kashyap ML, 2004, Bloomgarden ZT, 2004)

Akhir-akhir ini dikenal berbagai macam statin (simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin), meskipun masing-masing mempunyai farmakokinetik yang berbeda, semua bentuk statin ini pada umumnya bekerja menghambat konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat pada biosintesa kolesterol dengan cara menghambat aktifitas enzim HMG-CoA reduktase (menurunkan sintesa kolesterol total dan LDL di hati), dan meningkatkan bersihan *receptor mediated LDL cholesterol*. (Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa statin tidak hanya aman dan memberikan toleransi yang baik, tetapi juga secara bermakna dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat kardiovaskuler. Oleh karena kadar LDL kolesterol kuat sekali kaitannya dengan kelainan aterosklerosis, maka diasumsikan bahwa terapi statin utamanya memakai patokan penurunan kadar kolesterol tersebut. (Takemoto M, Liao JK, 2001)

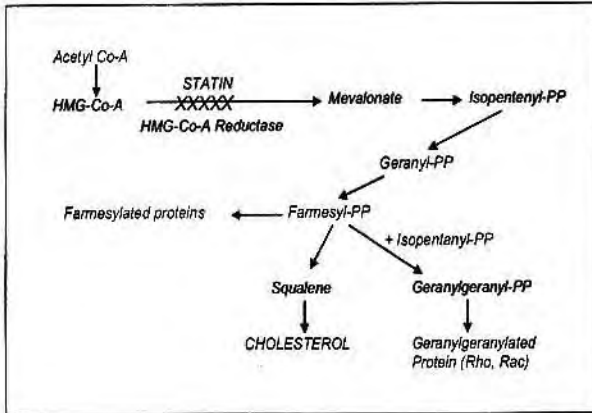
Beberapa tahun terakhir dari data-data yang terkumpul menunjukkan bahwa statin mempunyai efek yang bervariasi, yang tidak tergantung pada efek penurunan kolesterol.

(Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003)

Kerja Statin dalam Menghambat Pembentukan Kolesterol

Dengan menghambat sintesa asam L-mevalonic, statin juga menghambat sintesa perantara isoprenoid penting yang lain dalam jalur biosintesa kolesterol, seperti farnesyl pyrophosphate (FPP) dan geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) (gambar 2.3). Perantara ini berfungsi sebagai tempat perlekatan lipid yang penting untuk modifikasi post translasional sejumlah protein yang bervariasi termasuk subunit g dari protein G, heme-a, lamin nuklear dan protein Ras dan protein mirip Ras yang mengikat GTP ukuran kecil. Sehingga protein isoprenilasi memungkinkan terjadinya perlekatan kovalen, lokalisasi subseluler dan lalulintas intraseluler dari protein terkait membran. Ras dan Rho adalah protein pengikat GTP ukuran kecil yang bersiklus antara keadaan terikat GDP inaktif dan keadaan yang terikat GDP aktif. (Takemoto M, Liao JK, 2001)

Pada endotel, traslokasi Ras dari sitoplasma ke dalam membrane plasma tergantung farnesylation (FPP), dimana translokasi Rho tergantung GGPP. Statin menghambat Ras dan Rho isoprenylation seperti farnesil pirofosfat (FPP) dan geranylgeranyl pirofosfat (GGPP). Statin menghambat ras dan isoprenilasi Rho yang berakibat akumulasi Ras dan Rho inaktif dalam sitoplasma. Karena Rho adalah target utama geranylgeranylilasi, inhibisi Rho dan target di bawahnya, Rho kinase adalah mekanisme yang mungkin memediasi beberapa peranan statin pada dinding vaskuler yang semakin berkembang. Tiap anggota kelompok Rho memiliki fungsi spesifik dalam hal bentuk sel, motilitas, sekresi dan proliferasi, walaupun fungsi yang tumpang tindih antara beberapa anggota kelompok ini dapat dijumpai pada sistem yang diekspresikan secara berlebihan. Jadi, perubahan dalam skeleton aktif yang diinduksi oleh Rho dapat memperngaruhi transpor intraseluler, lalulintas membran, stabilisasi mRNA, dan transkripsi gen. Beberapa bukti menunjukkan bahwa penghambatan isoprenilasi rho memediasi banyak efek dari statin terhadap sel-sel dinding pembuluh darah dan sel-sel leukosit yang tergantung pada kolesterol. (Takemoto M, Liao JK, 2001)



Gambar 2.3. Cholesterol biosynthesis pathway
 Inhibition of HMG Co-A reductase by statins decreases cholesterol and isoprenoids. (Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001)

Efek Statin Sebagai Anti Inflamasi

Penelitian yang dipublikasikan baru-baru ini oleh Ridker dkk menunjukkan bahwa statin efektif dalam pencegahan primer kejadian koroner di antara pasien dengan kadar lemak yang relatif rendah tetapi dengan peningkatan kadar hs-CRP. Selanjutnya dikatakan bahwa penurunan kadar hs-CRP dan kadar lipid yang diinduksi oleh statin tidak berkorelasi satu dengan yang lain, hal ini menunjukkan bahwa disamping menurunkan kolesterol LDL, statin juga dapat mencegah proses inflamasi yang mempengaruhi respons fase akut. (Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003)

Penelitian lain menunjukkan bahwa statin mempunyai kemampuan antiinflamasi berdasarkan kemampuannya untuk mengurangi jumlah sel inflamatori dalam plak atherosklerosis. Mekanisme ini mungkin melibatkan penghambatan adhesi molekul (ICAM-1, VCAM-1) yang terlibat dalam perekrutan sel-sel inflamatori. (Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003)

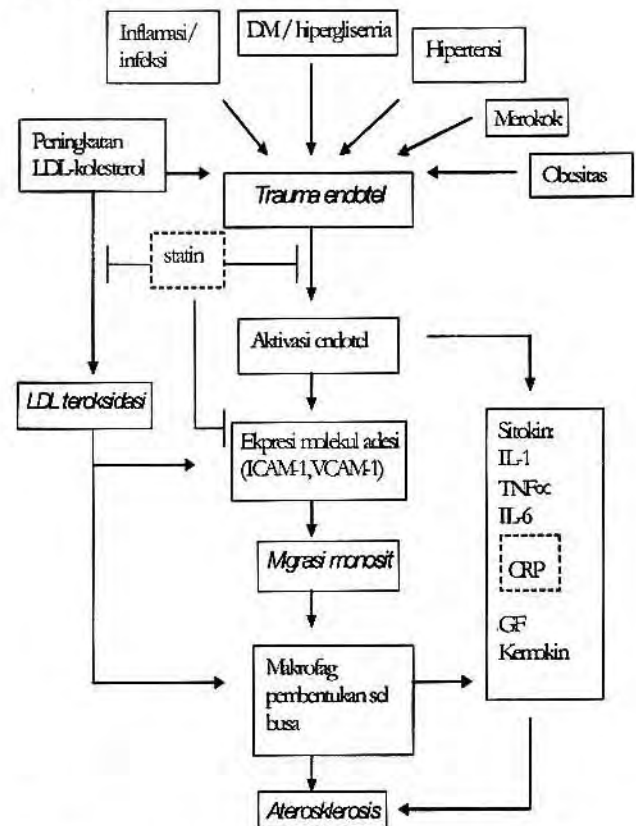
Penelitian pada tikus membuktikan bahwa simvastatin secara signifikan menurunkan interaksi leukosit dengan sel-sel endotel, pada tikus dengan kolesterol normal, dengan cara up-regulation p-selectin pada sel-sel endotel. GTP-binding protein Rho juga merupakan protein penting untuk adhesi leukosit pada endotel. Oleh karena geranylgeranylation diperlukan pada aktivasi Rho, maka diduga simvastatin menurunkan leukocyte-endothelial cell adhesion (LECA) dengan cara menghambat geranylgeranylation. Cerivastatin menurunkan adhesi monosit pada endotel vaskuler melalui downregulasi dari integrin adhesion molecul (CD11a, CD18) dan menghambat polimerisasi actin dengan mencegah traslokasi Rho pada membran (Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A, 2003; Takemoto M, Liao JK, 2001)

Efek Samping Terapi Statin

Dari berbagai literatur disebutkan efek samping yang sering terjadi pada penggunaan obat golongan statin adalah keluhan gastrointestinal (nyeri abdomen, diare, mual, dan hepatitis). Efek samping yang jarang terjadi adalah miopati (nyeri otot dengan konsentrasi kreatinin kinase serum lebih dari 1000U/l), ruam, neuropati perifer, insomnia, mimipi buruk dan kesulitan konsentrasi. (Knopp RH, 1999)

Ginekomastia, libido yang berkurang dan disfungsi ereksi merupakan efek samping yang diperkirakan dapat terjadi pada sistem reproduksi walaupun studi dari 4S menunjukkan bahwa insiden efek samping seksual tidak berbeda bermakna dengan plasebo. (McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH, Snow EK, Dewey DR, Fong PA, 2002)

KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.1. Mekanisme aterogenesis dan peran statin. Diabetes dan faktor resiko yang lain seperti hipertensi, merokok, infeksi/inflamasi, obesitas, peningkatan LDL, akan menyebabkan trauma endotel, sehingga endotel teraktivasi, dan mengekspresikan molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), yang merangsang migrasi monosit. Monosit berdifereiasi menjadi makrofag, melalui scavenger reseptornya akan mengambil LDL teroksidasi dan membentuk sel busa, yang merupakan awal dari

aterosklerosis. Selain menangkap LDL-teroksidasi makrofag mensekresi sitokin (IL-1, TNF, IL-6, CRP, growth factor (GF) kemokin. Dalam kondisi LDL-kolesterol tinggi melalui transistosis masuk ke dalam intima, retensi LDL ini mengalami oksidasi. LDL-teroksidasi juga berperan pada sekresi molekul adesi. Peranan statin yaitu menurunkan LDL-kolesterol, selain itu statin memperbaiki fungsi endotel dan menghambat ekspresi adesi molekul

Keterangan: || : menghambat
 [] variabel yang diteliti

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini kami dapatkan 79 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan ekklusi. Dari jumlah tersebut yang mengikuti terapi statin 5 mg sebanyak 73 pasien, enam pasien tidak memenuhi terapi sampai selesai. Diantara ke enam pasien tersebut, satu pasien mengeluh sakit kepala, satu pasien mengeluh mual, dan satu lagi karena alasan rumahnya jauh, sedang tiga pasien lain pergi ke luar kota. Selama penelitian ini tidak ada pasien yang mengeluh nyeri otot, atau myopati. Gambaran karakteristik pasien penelitian termuat dalam tabel 5.1.

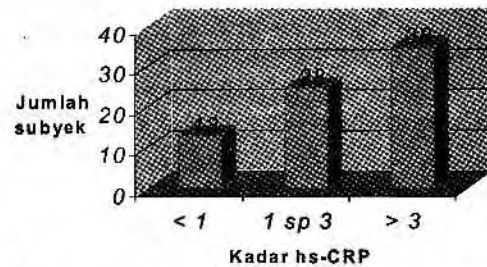
Tabel 5.1 Karakteristik 79 pasien penelitian

Jenis kelamin	
Laki	37 (46,83 %)
Perempuan	42 (53,16%)
Umur (tahun)	54 ± 7
Index massa tubuh (BMI) (kg/m ²)	24,5 ± 3,2
Lingkar pinggang (waist) (cm)	86,6 ± 9,69
Lingkar panggul (hip) (cm)	98,02 ± 7,98
Gula darah puasa (mg/dl)	156,3 ± 59,75
Kolesterol total (mg/dl)	230,16 ± 41,2
Kolesterol HDL (mg/dl)	51,5 ± 13,3
Kolesterol Non-HDL (mg/dl)	178 ± 37,7
Kolesterol LDL (mg/dl)	140,56 ± 28,25
Trigliserida (mg/dl)	205,95 ± 153,5
hs-CRP (mg/L)	4,28 ± 5,06
CPK (u/L)	116,75 ± 65,17

(Sumber data primer)

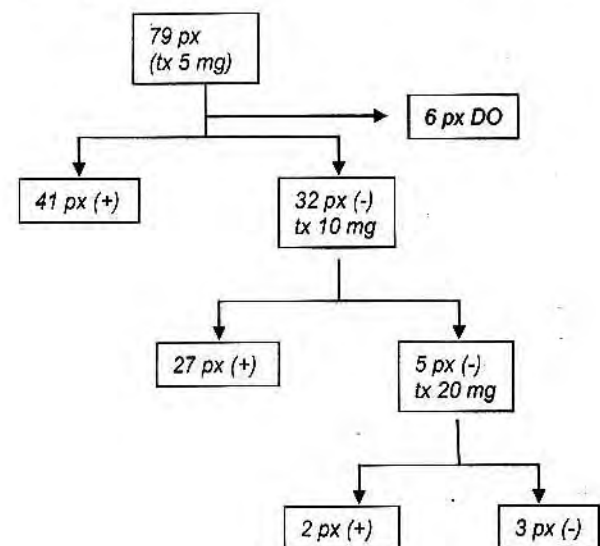
Seluruh data ditampilkan sebagai mean (SD), kecuali jenis kelamin sebagai jumlah (%)

Dari distribusi pasien penelitian menurut kelompok hs-CRP yaitu berdasarkan kelompok resiko PJK, didapatkan 38 pasien (48,10%) mempunyai kadar hs-CRP > 3 mg/L atau kelompok resiko tinggi PJK. Kelompok resiko sedang sebanyak 28 pasien (35,44%) dan 13 pasien (16,45%) kelompok resiko rendah (gambar 5.1)



Gambar 5.1 Distribusi pasien berdasarkan kelompok kadar hs-CRP (mg/L) atau berdasar kelompok resiko PJK (Sumber data primer)

Dari 73 pasien setelah mendapat terapi statin 5 mg per hari selama 1 bulan, sebanyak 41 (56,16%) mencapai target terapi LDL < 100 mg/dL. Jumlah pasien yang mencapai target penurunan kolesterol LDL setelah terapi statin 10 mg sebanyak 27 (84,37 %) pasien dari 32 pasien. Sedang jumlah pasien yang mencapai target pada terapi 20 mg sebanyak 2 (66,66%) pasien dari 3 pasien. Jadi secara keseluruhan jumlah pasien yang mencapai target terapi selama 3 bulan sebanyak 70 pasien (95%). Semua pasien yang telah mencapai target tidak kita evaluasi dalam penelitian ini dan terapi selanjutnya dilanjutkan di poliklinik (gambar 5.2). Tidak didapatkan korelasi antara LDL dengan hs-CRP pada pasien yang mencapai target terapi LDL < 100 mg/dl (lampiran)



Gambar 5.2 Alur pemberian statin dosis 5 mg, 10 mg, dan 20 mg berdasar keberhasilan terapi dalam waktu masing-masing terapi 1 bulan. Px = penderita, tx = terapi, DO= drop out, tanda (+) tercapai target terapi LDL < 100 mg/dl, tanda (-) tidak tercapai target terapi (Sumber data primer)

Efek terapi statin 5 mg terhadap kadar hs-CRP dan plasma lipid setelah satu bulan terapi tampak pada tabel 5.2. Pada terapi ini didapatkan penurunan rerata kadar hs-CRP, kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, non HDL secara bermakna masing-masing: $4,39 \pm 5,24$ vs $3,22 \pm 3,73$ (26,80%, $p < 0,05$); $229,49 \pm 41,93$ vs $197,07 \pm 39,63$ (14,12%, $p < 0,05$); $139,65 \pm 27,9$ vs $101,51 \pm 26,72$ (27,31%, $p < 0,05$); $202,68 \pm 155,65$ vs $178,71 \pm 132,14$ (11,82%, $p < 0,05$); $178,0 \pm 37,79$ vs $135,58 \pm 35,80$ (23,83%, $p < 0,05$) dan peningkatan kadar HDL dari $51,49 \pm 13,33$ vs $61,48 \pm 14,51$ (19,40%, $p < 0,05$). Sedang kadar gula darah dan CPK meningkat tetapi tidak bermakna..

Tabel 5.2 (\pm SD) serum hs-CRP (mg/L), profil lipid (mg/dl), gula darah (mg/dl) dan CPK (u/L) sebelum dan setelah terapi statin 5 mg

	Pre tx (n = 73) Mean \pm SD	Post tx (n = 73) Mean \pm SD	nilai p	Δ	$\Delta\%$
hs-CRP	4,39 \pm 5,24	3,22 \pm 3,73	0,008	-1,17	-26,80
Kol-T	229,49 \pm 41,93	197,07 \pm 39,63	0,000	-32,42	-14,12
HDL	51,49 \pm 13,33	61,48 \pm 14,51	0,000	+9,99	+19,40
Non-HDL	178,0 \pm 37,79	135,58 \pm 35,80	0,000	-42,42	-23,83
LDL	139,65 \pm 27,9	101,51 \pm 26,72	0,000	-38,14	-27,31
TG	202,68 \pm 155,65	178,71 \pm 132,14	0,010	-23,97	-11,82
GDP	158 \pm 61,15	164,27 \pm 63,03	0,069	+6,27	+3,96
CPK	117,30 \pm 67,41	127,16 \pm 77,24	0,151	+9,86	+8,40

(Sumber data primer)

SD=standart deviasi; nilai p = nilai kemaknaan; D = beda sebelum dan sesudah terapi; minus (-) = penurunan; plus (+) = peningkatan; hs-CRP = *high sensitivity C-reactive protein*; Kol-T = kolesterol total; HDL = *high density lipoprotein*; Non-HDL = *non-high density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; TG = *trigliseride*; CPK = *creatinin pshosphokinase*.

Pada tabel 5.3 tampak bahwa setelah terapi statin 10 mg terjadi penurunan rerata kadar kolesterol total, LDL, dan non HDL secara bermakna, masing-masing $221,68 \pm 32,83$ vs $187,34 \pm 30,41$ (15,49%, $p < 0,05$); $122,78 \pm 15,26$ vs $110,85 \pm 123,50$ (9,71%, $p < 0,05$); $159,46 \pm 28,13$ vs $121,96 \pm 28,68$ (23,51%, $p < 0,05$). Sedang kadar hs-CRP dan HDL-kolesterol meningkat tetapi tidak bermakna. Kadar TG dan gula darah juga mengalami penurunan, tetapi tidak bermakna secara statistik.

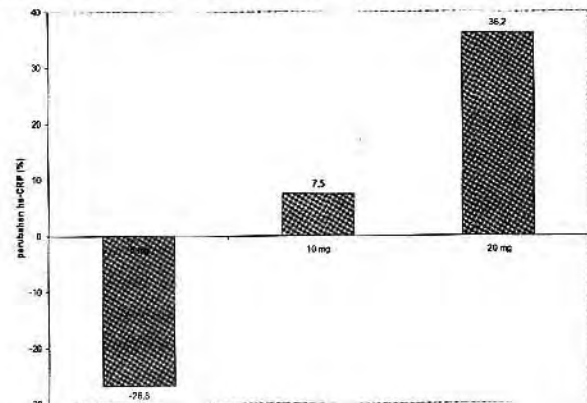
Tabel 5.3 (\pm SD) serum hs-CRP (mg/L), profil lipid (mg/dl), gula darah (mg/dl) dan CPK (u/L) sebelum dan setelah terapi statin 10 mg

	Pre tx (n = 5) Mean \pm SD	Post tx (n = 5) Mean \pm SD	nilai p	Δ	$\Delta\%$
hs-CRP	1,74 \pm 0,93	2,37 \pm 1,79	0,500	+0,63	+36,20
Kol-T	229,60 \pm 29,5	194,20 \pm 44,32	0,144	-35,40	-15,41
HDL	68,00 \pm 5,10	59,60 \pm 14,31	0,176	-8,40	-12,35
Non-HDL	161,60 \pm 25,44	134,60 \pm 36,85	0,225	-27,0	-16,70
LDL	127,40 \pm 22,16	102,04 \pm 13,98	0,225	-25,36	-19,90
TG	198,20 \pm 174,29	203,40 \pm 232,59	0,686	+5,20	+2,62
GDP	154,60 \pm 92,49	133,20 \pm 69,05	0,138	-21,40	-13,84
CPK	130,40 \pm 73,03	144,60 \pm 37,76	0,345	+35,44	+27,17

(Sumber data primer)

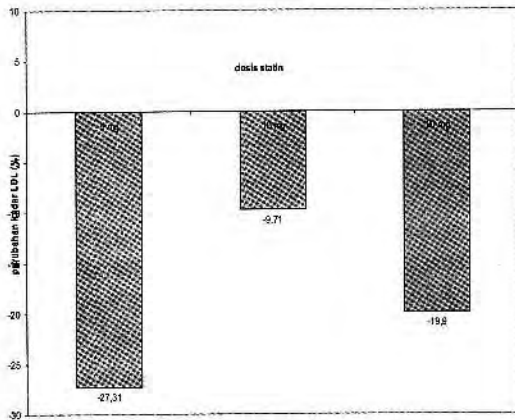
SD = *stadart deviasi*; nilai p = nilai kemaknaan; D = beda sebelum dan sesudah terapi; minus (-) = penurunan; plus (+) = peningkatan; hs-CRP = *high sensitivity C-reactive protein*; Kol-T = kolesterol total; HDL = *high density lipoprotein*; Non-HDL = *non-high density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; TG = *trigliseride*; CPK = *creatinin pshosphokinase*.

Gambar 5.3 menunjukkan efek terapi statin terhadap rerata kadar hs-CRP, tampak bahwa pada dosis 5 mg terjadi penurunan kadar hs-CRP, sedang pada dosis 10 mg dan 20 mg terjadi peningkatan kadar hs-CRP. Perubahan kadar hs-CRP tidak dipengaruhi oleh umur, BMI, lingkaran pinggang, gula darah, koelsterol total, LDL, HDL dan trigliserida ($p > 0,05$). Gambar 5.4 menunjukkan efek terapi statin terhadap kadar rerata kadar LDL-kolesterol, tampak bahwa pada dosis 5 mg terjadi penurunan yang lebih besar dibanding dosis 10 mg dan 20 mg.



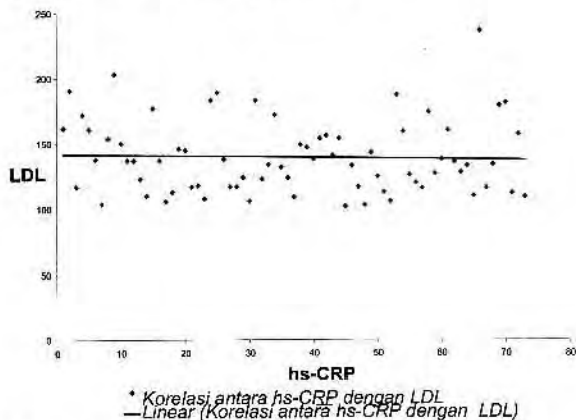
(Sumber data primer)

Gambar 5.3. Efek terapi statin 5 mg (n=73), 10 mg (n=32) dan 20 mg (n=5) terhadap kadar hs-CRP



Gambar 5.4 Efek terapi statin 5 mg (n=73), 10 mg (n=32) dan 20 mg (n=5) terhadap kadar LDL kolesterol

Analisis bivariat menunjukkan korelasi yang lemah antara kadar kolesterol LDL dengan hs-CRP ($r = 0,023$; $p = 0,848$) gambar 5.5. Sedang korelasi antara kadar kolesterol total dengan LDL, HDL, Non-HDL dan TG sangat bermakna, juga korelasi antara BMI dengan Hip dan waist (lampiran uji korelasi Spearman)



Gambar 5.5 Korelasi LDL dengan hs-CRP

PEMBAHASAN

Berdasarkan kelompok resiko terjadinya PJK, sebanyak 35 (47,9%) pasien dengan resiko tinggi PJK (kadar hs-CRP > 3 mg/L), 25 (34,2%) pasien dengan kelompok resiko sedang (kadar hs-CRP 1-3 mg/L) dan sebanyak 13 (17,8%) pasien dengan kelompok resiko rendah (kadar hs-CRP < 1 mg/L). Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien diabetes lebih banyak yang mempunyai resiko tinggi PJK. Penelitian Rodriguez dan kawan-kawan, menunjukkan bahwa kadar hs-CRP meningkat pada pasien diabetes tipe 2. (Rodriguez M, and Guerrero RF, 1999)

Peningkatan CRP ini dikaitkan dengan marker disfungsi endotel pada pasien diabetes. (Schalkwijk CG, Poland DC, Van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, 1999)

Ditinjau dari keberhasilan terapi statin dalam mencapai target terapi kolesterol LDL (< 100 mg/dl), pada penelitian ini didapatkan pasien yang mencapai target terapi penurunan LDL kolesterol pada dosis 5 mg lebih sedikit dibanding dosis 10 mg dan dosis 20 mg masing-masing 56,16% vs 84,57% vs 66,66%; tetapi jika dinilai secara statistik penurunan LDL ini sangat bermakna pada dosis 5mg dan 10 mg dengan $p = 0,000$.

Statin merupakan golongan obat penurun kolesterol (khususnya kolesterol LDL) yang mempunyai efek lain diluar kemampuannya dalam menurunkan kolesterol (efek pleotropik). Dosis optimal statin dari beberapa macam statin dan dari beberapa macam penelitian sangat bervariasi. Pada penelitian CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) dengan terapi atorvastatin 10 mg dan rata-rata follow-up 3,9 tahun, didapatkan penurunan kadar LDL, kolesterol total, trigliserida masing-masing 40%, 26%, dan 19%, sedang kadar HDL naik 1%. (Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, 2004)

Data-data penelitian yang lain, yang menjadi rujukan dalam penentuan dosis dan jenis statin tertentu adalah data penelitian yang dilakukan dinegara-negara barat yang tentunya berbeda dengan dinegara-negara Asia atau di Indonesia pada khususnya. Pada penelitian kami, tampak bahwa dengan dosis statin 5 mg dan 10 mg cukup efektif sebagai obat penurun kolesterol yang ditandai dengan penurunan kadar kolesterol total, LDL kolesterol, non HDL kolesterol dan kadar trigliserida dan dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL. Dibandingkan dengan dosis statin 20 mg, tampak bahwa pada dosis ini penurunan kadar kolesterol kurang bermakna, demikian juga dengan peningkatan HDL kolesterol. Hal ini mungkin dapat dipakai sebagai rujukan bahwa untuk menurunkan kadar kolesterol terutama LDL kolesterol, tidak perlu dosis statin yang lebih besar dari 10 mg, jadi cukup dimulai dengan dosis 5 mg, dan jika belum mencapai target terapi dapat dinaikkan menjadi 10 mg. Secara keseluruhan rerata kadar kolesterol LDL setelah terapi statin 5 mg ternyata hampir mendekati nilai target yang diharapkan (101,51 mg/dL).

Penurunan kadar hs-CRP juga menurun lebih nyata dan signifikan pada terapi statin dosis 5 mg yaitu 26,8% dengan $p < 0,05$; dibanding statin dosis 10 mg dan 20 mg. Jadi semakin tinggi dosis statin, semakin tidak bermanfaat dalam menurunkan kadar hs-CRP. Tampaknya ada semacam dosis jenuh statin dalam mempengaruhi kadar hs-CRP, yaitu setelah melewati dosis tertentu, statin tidak menimbulkan efek yang bermakna. Kemungkinan lain yaitu selama terapi statin 10 mg dan 20 mg pasien mendapatkan atau mengalami peradangan atau infeksi

oleh sebab tertentu yang dapat meningkatkan kadar hs-CRP. Hal ini dimungkinkan karena pada penelitian ini monitor pasien terhadap kemungkinan adanya peradangan sangat sulit atau lemah sekali, dan hanya dilakukan berdasarkan riwayat demam, leukositosis, leukosituria pada saat kunjungan berikutnya. Pada studi REVERSAL

(*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) pada kelompok atorvastatin 80 mg penurunan CRP sekitar 18% dan kelompok pravastatin 40 mg penurunan CRP hanya 5%. (*Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P, Tim Crowe BS*). Cannon dan kawan-kawan dalam studi PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) mendapatkan penurunan kadar CRP pada kelompok atorvastatin 80 mg sebesar 89% dan pada kelompok pravastatin 40 mg sebesar 83%. (*Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, 2004*). Nissen dan kawan-kawan dalam penelitian yang hampir sama mendapatkan bahwa pada kelompok atorvastatin terdapat penurunan hs-CRP sebesar 36,4%, sedang pada kelompok pravastatin penurunan hs-CRP 5,2%. (*Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P, Tim Crowe BS, Sasiela WJ, 2004*) Dari ketiga penelitian tersebut tampak bahwa penurunan kadar hs-CRP semakin menurun dengan meningkatnya dosis statin, hal ini berlawanan dengan penelitian kami.

Selama penelitian ini tidak terjadi kenaikan kadar CPK sampai melebihi nilai normal, walaupun pada dosis 5 mg dan 20 mg terjadi kenaikan kadar CPK. Terhadap kondisi ini, sangat mungkin bahwa kenaikan atau penurunan kadar CPK pada penelitian kami ini tidak berkaitan dengan dosis pemberian statin. Pada dasarnya efek samping miopati akibat terapi statin berkorelasi positif dengan dosisnya, dimana semakin tinggi dosis statin yang diberikan akan semakin tinggi pula angka kejadian miopati. Jadi berdasar hasil penelitian kami diatas, tidak perlu dikawatirkan akan terjadi efek samping miopati pada pemberian statin dibawah dosis 20 mg.

Hal yang sebaliknya adalah pada kadar trigliserida, tampak bahwa dari ke-tiga dosis statin, pada dosis 5 mg secara bermakna dapat menurunkan kadar trigliserida dibanding dosis 10 mg dan 20 mg. Jadi dapat dikatakan, bahwa dosis statin 5 mg paling tinggi menurunkan kadar trigliserida.

Pada penelitian kami penurunan kadar hs-CRP tidak dipengaruhi oleh dosis maupun variabel lain (umur, BMI, lingkar pinggang, gula darah dan profil lemak). Dari hasil uji korelasi didapatkan korelasi yang sangat lemah dan tidak bermakna antara kadar LDL dengan kadar hs-CRP ($r = 0,023$; $p = 0,848$). Statin dapat menurunkan kadar hs-CRP, tetapi penurunannya tidak

berhubungan dengan penurunan kadar LDL, hal ini kemungkinan ada jalur lain diluar jalur LDL kolesterol.

(*Ridker PM., Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, 2005*). Diantara beberapa variabel penelitian, didapatkan korelasi yang bermakna antara kolesterol total dengan LDL, HDL, Non-HDL dan trigliserida dengan masing-masing $p = 0,000$. Selain itu juga terdapat korelasi yang bermakna antara BMI dan Waist dan Hip dengan $p = 0,000$.

Berdasar metode yang kami gunakan pada penelitian ini dan pemeriksaan laboratorium, bagaimanapun terdapat kelemahan atau keterbatasan antara lain:

1. Penelitian ini tidak menggunakan kontrol dan randomisasi, idealnya uji klinis yang terbaik adalah dengan menggunakan kontrol dan randomisasi sampling. Oleh sebab itu penelitian ini bukanlah penelitian yang sebenarnya atau 'true experimental' tetapi termasuk *pre-experimental*.
2. Penelitian uji klinis memerlukan biaya yang cukup besar, sehingga tidak semua pemeriksaan dapat kita lakukan, seperti misalnya untuk menyingkirkan adanya kelainan liver, hanya berdasar anamnesa dan pemeriksaan klinis saja.
3. Jumlah sampel yang relatif kecil terutama pada statin dosis 20 mg, sehingga uji statistiknya tidak memenuhi syarat, dan kemungkinan biasanya terlalu besar. Untuk itu diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga diperoleh hasil yang lebih baik.
4. Variabel luar yang tidak terkendali dapat mempengaruhi variabel tergantung.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada penderita diabetes tipe 2 di poliklinik Endokrin Penyakit Dalam RSSA:

1. Didapatkan penurunan kadar hs-CRP dengan tx statin dosis statin 5 mg
2. Tidak terdapat korelasi antara dosis statin dengan penurunan kadar hs-CRP.
3. Tidak ada korelasi antara penurunan kadar LDL dengan kadar hs-CRP setelah terapi statin.

Saran

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan randomisasi serta dengan mengelompokkan pasien; menjadi kelompok kontrol, kelompok terapi statin 5 mg, kelompok terapi 10 mg dan kelompok terapi 20 mg, sehingga benar-benar diperoleh hasil yang lebih baik.

2. Diharapkan dapat dikembangkan penelitian tentang korelasi antara penurunan kadar hs-CRP setelah terapi statin dengan kejadian PJK yang akan datang pada pasien diabetes tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Goede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pederson O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke JL, Chait A, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease 'A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association'. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
- Bohr N. C-Reactive Protein-To Screen or Not to Screen. *N Engl J Med* 2002;347(20):1615-1617
- Rifai N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein; A Novel and Promising marker of Coronary Heart Disease. *Clin Chem*. 2001; 47: 403-411.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin Effects Beyond Lipid Lowering-are They Clinically Relevant?. *Eur Heart J* 2003; 24: 225-248
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1712-1719
- www.bcbs.com. Special Report: High-Sensitivity C-Reactive Protein Measurement for Coronary Heart Disease Risk Stratification. Blue Cross and Blue Shield Association 2003; 27: 1-15
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20-28.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Tim Crowe BS, Sasiela WJ, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38
- Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 86: 965-971
- Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JGG, McPherson PR. Recommendations for the Management and Treatment of Dyslipidemia *Am J Clin Med*. 2000; 162: 1441-1447.
- Talbert RL. Current Recommendations for the Treatment of Dyslipidemia. *P&T*. 2004; 29: 104-108.
- Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E (eds). *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Wb Saunders Company, Philadelphia 2000; 1105-1122.
- Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868-874
- Pearson TA, Mensah GA. Marker of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice. *Circulation*. 2003; 107: 499-511
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-1143
- Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:1387-1397.
- Tall AR. C-Reactive Protein Reassessed. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1450-1451
- Meier Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of Diurnal Variation of C-Reactive Protein Concentrations in Healthy Human Subjects. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 426-430
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1685-95
- Bhatt DL, Topol JE. Need to Test the Arterial Inflammation Hypothesis. *Circulation*. 2002; 106: 136-140
- Torzewski M, Rist C. C-Reactive Protein in the Arterial Intima. Role of C-Reactive Protein Receptor-dependent Monocyte Recruitment in Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2094-2099
- Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive Protein: a 'Golden Marker' for Inflammation and Coronary Artery Disease. *Clev Clin J Med*. 2001; 68: 521-534.
- Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein. Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001; 103: 1813-1818.