

DISERTASI

HUBUNGAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra) DENGAN KERADANGAN PADA ARTRITIS PIRAI AKUT



TJOKORDA RAKA PUTRA

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004**

**HUBUNGAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN
IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra)
DENGAN
KERADANGAN PADA ARTRITIS PIRAI AKUT**

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Selasa
Tanggal : 11 Mei 2004
Pukul 10.⁰⁰ WIB



Oleh :

TJOKORDA RAKA PUTRA
NIM. 099712408 D

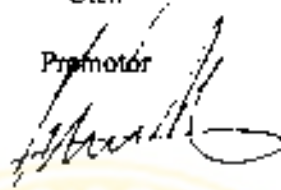
Lembar pengesahan

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

TANGGAL 14 Oktober 2004

Oleh

Promotor



Prof. Dr I Puru Gede Konthen dr., SpPD-KA1

NIP. 13189825

Kapromotor



Prof. Dr Handono Kalim dr., SpPD-KR

NIP. 130344942

telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)

Tanggal 7 April 2004

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Dr. Sri Karjati dr.

Anggota : 1. Prof. Dr. I Putu Gede Konthen dr., SpPD-KAI
2. Prof. Dr. Handone Kalim dr., SpPD-KR
3. Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro dr., SpPD-KEMD
4. Prof. Eduard Stefanus Tehupciory dr., PhD., SpPD-KR
5. Prof. Purnomo Suryonudoyo dr.,
6. Widodo J Pudjirahardjo dr., MS., MPH, Dr,PH



Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

Nomor 3244/CO3/PP/2004

Tanggal 27 April 2004.

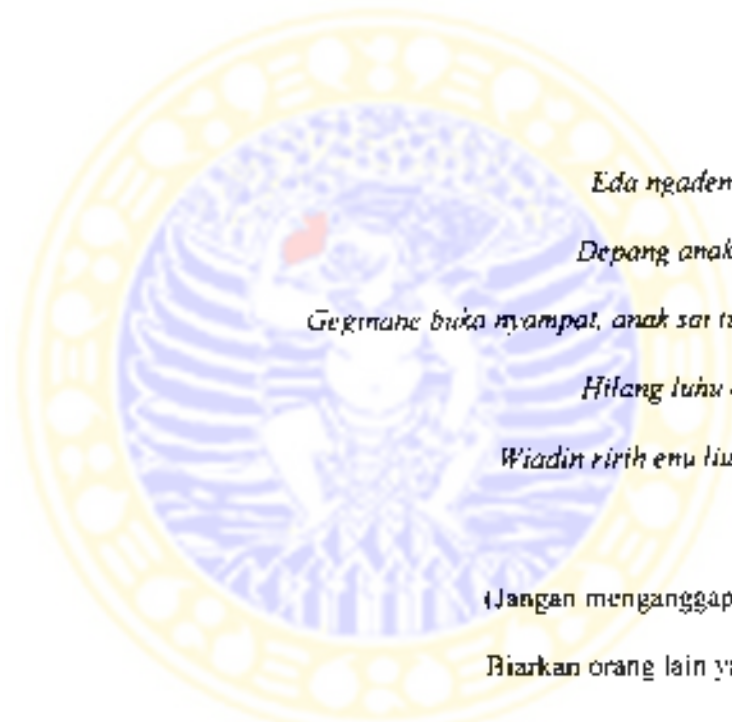
Kuperssembahkan untuk istri dan anak-anakku tercinta,

I Gusti Agung Ayu Dewi Srihbudami Saraswati SE,

Tjokorda Agung Yavatrinsa Vidyaputra.

Tjokorda Ngurah Prasanta Adityaputra dan

Tjokorda Agung Purnama Awistaputra.



Eda ngaden awak bisa,

Depang anake ngadamin

Gegmane buka nyampat, anak sai tumbuh luhu

Hilang luhu ebuk kurah,

Wiadin ririh emu liu pelajaran.

Jangan menganggap diri pintar.

Biarkan orang lain yang menilai

Hidup itu seperti menyapu, akan selalu ada sampah

Sampah hilang, masih ada debu.

Jadi walaupun sudah pintar, masih banyak pelajaran yang perlu dipelajari)

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadapan Ida Sanghyang Widhi Wasa /Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga bisa saya lalui.

Semua jalan yang saya tempuh mulai rencana, selama pendidikan terutama dalam penelitian dan penyusunan disertasi ini telah mendapatkan berbagai dorongan, bimbingan, bantuan, saran dan doa yang tidak ternilai dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya dengan segala kerendahan hati menghaturkan terima kasih yang tak terhingga kepada berbagai pihak sebagai berikut.

Kepada Prof. Dr. I Putu Gede Konthen dr., SpPD-KAI Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Dalam pada Lab-SMF Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, sebagai promotor yang dengan penuh perhatian secara terus menerus memberikan bimbingan dan arahan sehingga saya bisa mengikuti pendidikan serta menyelesaikan disertasi ini dengan baik.

Kepada Prof Dr. Handono Kalim dr., SpPD-KR Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Dalam. Kepala Lab-SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang sebagai kopromotor yang memberikan bimbingan dan arahan serta perhatian tiada henti pada pendidikan saya dan disertasi ini dapat diselesaikan.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia c/q Departemen Pendidikan yang telah memberikan kesempatan mengikuti pendidikan dan bantuan beasiswa melalui Tim Manajemen Program Doktor.

Kepada Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Med. Puruhito dr., SpB-IKV dan mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. H. Soedarto, dr., DTMH,

PhD yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Universitas Airlangga

Kepada Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof Dr H Muhammad Amin, dr, SPP dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soediono, dr., yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Universitas Airlangga.

Kepada Prof. Dr. Juliaty Hood A. dr., MS., SpPA., FIAC, Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran, Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas segala arahan yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan.

Kepada Rektor Universitas Udayana Prof. Dr. Wayan Wita dr., SpPJ, dan mantan Rektor Universitas Udayana Prof. Dr. I Ketut Sukardika dr., DSMK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Prof. I Ketut Suata, dr, PhD yang telah memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Universitas Airlangga

Kepada Widodo Jatim Pujiraharjo dr., MS, MPH, Dr.PH, yang telah memberikan bimbingan dan masukan serta koreksi pada metode penelitian dan analisis statistik, sehingga penulisan disertasi ini dapat diselesaikan

Kepada Prof. El Ralf Schumacher, MD, Professor of Medicine, University of Pennsylvania, Chief of Rheumatology, VA Medical Center, USA yang sering memberikan masukan untuk pendidikan saya. Juga kepada Prof. Ny. Gina Santoso dr., dan almarhum A. Zaenal Effendi dr., SpPD-KR, keduanya mantan Kepala Divisi Reumatologi, Lab-SMF Penyakit Dalam, FK Universitas Airlangga, RSU

Dr Sutomo yang telah memberikan dorongan kepada saya untuk mengikuti pendidikan doktor di Universitas Airlangga

Kepada para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Airlangga, yaitu Prof. Bambang Rahino Setokoestoemo dr., almarhum Prof. Eddy Pranowo Soedihyo dr., Prof. Dr Keentawibisono, Prof. Dr. J.Glinka SVD., Prof. Purnomo Suryahudoyo dr., Prof. Rachmat Santoso dr., Prof. Dr. Pitono Soeparto dr., Prof. Dr. Suhartono Taat Putra dr., MS., almarhum Prof. Amitaba drh., Fuad Amsyari dr., MPH. PhD., Dr. Sarmanu drh, MS., Dr. M Zainuddin Apt., Dr. Koentoro, Dr. F.M. Yudayana dr., MS., SpPK(K), serta semua staf pengajar lainnya yang telah memberikan bimbingan dan menambah wawasan yang berguna.

Kepada semua pimpinan dan staf Program Pascasarjana Universitas Airlangga, terutama Direktur Bidang Akademik Prof. Dr. Laha Mahaputra drh., M.Sc., yang memberikan dorongan dan arahan sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada para Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, antara lain Prof. Dr. I Nymman Arhya dr. M.App.Sc., dan Prof. Dr. Adiputra dr., yang ikut membimbing selama pendidikan saya

Kepada Direktur Rumah Sakit Sanglah Denpasar. I G.L.M.Rudiarta dr., MHA atas izin untuk mengikuti pendidikan program Doktor, serta Direktur Rumah Sakit Umum Manuaba Denpasar Prof. Ida Bagus Gede Manuaba dr., SpOG dan Desak Putri Manuaba drg. MS yang telah memberikan izin untuk memakai sarana laboratorium rumah sakit dalam penelitian ini.

Kepada Kepala Laboratorium-SMF Penyakit Dalam FK UNUD-Rumah Sakit Sanglah Denpasar Prof. Dr. I Ketut Suastika dr, SpPD-KEM dan mantan kepala Laboratorium-SMF Penyakit Dalam FK UNUD-Rumah Sakit Sanglah Denpasar Prof. Dr. I Made Bakta dr., SpPD-KHOM atas dorongan dan ijin untuk mengikuti pendidikan program Doktor. Tidak lupa kepada semua staf dan karyawan Laboratorium-SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RSU Sanglah Denpasar yang telah banyak memberi **membantuan** dalam kelancaran pendidikan saya

Kepada **Pimpinan Laboratorium Klinik Prodia** Andi Wijaya drs. dan **Pimpinan Laboratorium Klinik Prodia cabang Denpasar** Dwi Kusumastuti dra. yang telah membantu sarana dalam pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini. Kepada **Wayan Sukadana** dan staf, **analis Laboratorium Klinik RSU Manuaba** yang telah banyak membantu dalam penelitian ini, serta **Ida Ayu Wirata** dan para perawat RSU Manuaba yang ikut membantu dalam kegiatan penelitian ini.

Kepada semua rekan mahasiswa Program Pascasarjana Universitas Airlangga, khususnya angkatan tahun 1997/1998 atas segala kerjasama selama kita mengikuti pendidikan

Kepada **Keluarga Besar Puri Agung Klungkung** yang ikut mendorong dan membantu kelancaran pendidikan saya, terutama kepada istri tercinta **I Gusti Agung Ayu Dewi Srihudami SE**, dan anak-anak tersayang **Tjokorda Agung Yavatriana Vidyaputra**, **Tjokorda Ngurah Prasanta Adityaputra** dan **Tjokorda Agung Purnama Awistaputra** yang telah memberikan pengertian dan ikut berkorban selama mengikuti pendidikan ini.

Kepada yang paling saya hormati, semua pasien saya dan keluarganya yang telah mau berperan serta dalam penelitian ini tanpa pamrih. Tanpa peran serta para pasien ini pendidikan saya tidak akan bisa selesai.

Kepada semua pihak yang tidak bisa saya sampaikan satu persatu yang telah memberikan bantuan, kerja sama dan doa sehingga pendidikan saya bisa terlaksana.

Sekali lagi, dengan hati yang paling tulus, saya hanya bisa menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak, semoga Ida Sanghyang Widhi Wasa/ Tuhan yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.



**HUBUNGAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN
IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra)
DENGAN
KERADANGAN PADA ARTRITIS PIRAI AKUT**

Tjokorda Raka Putra

RINGKASAN

Keradangan pada artritis pirai akut (APA) adalah akibat penumpukan kristal urat pada sendi sehingga menyebabkan aktivasi sel radang, terutama makrofag dan neutrofil untuk mengeluarkan berbagai mediator kimiawi, antara lain interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).

Peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat tidak spesifik. Kelompok IL-1 (*IL-1 gen family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 α , IL-1 β dan IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). IL-1 α dan IL-1 β bersifat agonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. IL-1Ra bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi.

Keseimbangan IL-1 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi adalah penting dalam proses peradangan pada berbagai organ. Kekurangan sitokin antiinflamasi diduga akan menyebabkan proses peradangan akan berlanjut menjadi kronis.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan adanya perubahan IL-1 dan IL-1Ra, rasio IL-1/IL-1Ra dan hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan aktivitas peradangan dalam perjalanan penyakit pada APA.

Untuk mencapai tujuan tersebut maka dilakukan studi *case-control* dan dilanjutkan dengan *follow up study*. Kelompok kasus adalah penderita APA laki-laki berdasarkan kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria* (1977). Kelompok kontrol adalah hiperurisemia asimtomatis laki-laki, dengan melakukan padanan usia dengan kelompok kasus. Dengan rumus studi kasus kontrol berpadanan maka didapatkan masing-masing kasus dan kontrol adalah 14 orang.

Pada penelitian ini dilakukan analisis masing-masing 15 orang laki-laki pada kasus dan 15 orang laki-laki pada kontrol. Penelitian dilakukan pada awal pemeriksaan dan diikuti selama 7 hari dengan pemberian obat kolkhisin dan indometan pada kasus APA. Dilakukan pemeriksaan dan ditubungkan IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan komplemen (C3), leukosit, laju endap darah (LED), *C-reactive protein* (CRP) dan temperatur pada pra-ji dan pasca-ji.

Hasil penelitian menunjukkan pada kasus APA dan kontrol tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam usia, pendidikan, agama, pekerjaan, *relative body weight*, riwayat keluarga pirai, gejala batu ginjal, kebiasaan minum alkohol, makan lawar, kadar kreatinin serum, kecuali kadar asam urat darah.

Pada APA pra-ji terjadi peningkatan dan berbeda bermakna dengan kontrol pada semua variabel peradangan komplemen C3 ($p = 0,002$), leukosit ($p = 0,003$), LED ($p = 0,001$), CRP ($p = 0,003$) dan temperatur ($p = 0,000$). Pada pasca-ji terjadi penurunan variabel komplemen dan LED menjadi normal, sedangkan variabel leukosit ($p = 0,002$), CRP ($p = 0,013$) dan temperatur ($p = 0,021$) masih tetap tinggi atau berbeda dengan kontrol pasca-ji. Jadi dari data ini menyatakan bahwa pada pasca-ji proses peradangan tetap berlanjut.

Pada APA prauji terjadi peningkatan kadar IL-1 ($p = 0,0001$) dan IL-1Ra ($p = 0,000$) dan berbeda bermakna dengan kontrol. Pada APA pascauji terjadi penurunan IL-1 bermakna ($p = 0,0038$) dengan APA prauji, namun masih tetap tinggi dan berbeda bermakna ($p = 0,010$) dengan kontrol pascauji. Penurunan IL-1Ra bermakna ($p = 0,009$) dengan APA prauji tetapi tidak bermakna ($p = 0,073$) dengan kontrol pascauji. Jadi pada prauji terjadi peningkatan IL-1 dan IL-1Ra, pada pascauji sitokin proinflamasi IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra telah menjadi normal.

Peningkatan rasio IL-1/IL-1Ra menyatakan adanya peningkatan sitokin keradangan IL-1 dan mencerminkan proses keradangan sedang terjadi. Pada penelitian ini, rasio IL-1/IL-1Ra pada APA prauji adalah 0,097, lebih tinggi dan berbeda bermakna ($p = 0,0264$) dibandingkan dengan kontrol prauji. Pada APA pascauji, rasio IL-1/IL-1Ra tetap tinggi atau tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan APA prauji ($p = 0,43$).

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan semua variabel keradangan pada prauji ($r = 0,47$; $p = 0,008$) dan pascauji ($r = 0,46$; $p = 0,011$). Jadi pada APA terdapat korelasi sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan semua variabel keradangan.

Keseimbangan antara sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra adalah penting dalam perjalanan proses keradangan akut. Pada penelitian ini, pada APA pascauji kadar IL-1 sebagai sitokin proinflamasi, rasio IL-1/IL-1Ra dan variabel keradangan (leukosit, CRP dan temperatur) masih tetap tinggi, yang menunjukkan proses keradangan tetap berlanjut. Keadaan ini terjadi kemungkinan

karena agen penyebab yaitu asam urat pada APA pascauji masih tetap tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p=0,003$).

Kesimpulan penelitian ini, sitokin IL-1, IL-1Ra dan rasio IL-1/IL-1Ra meningkat pada keradangan akut dari APA. Setelah pengobatan sitokin proinflamasi IL-1 dan rasio IL-1/IL-1Ra masih tetap tinggi serta sesuai dengan variabel keradangan leukosit, CRP dan temperatur. Sitokin IL-1 dan IL-1Ra mempunyai hubungan dengan semua variabel keradangan. Keadaan ini mencerminkan proses keradangan tetap berlanjut.

Pada masa mendatang peran sitokin IL-1 dan IL-1Ra menjadi penting pada patogenesis APA, dan mungkin juga pada penyakit reumatik karena keradangan lainnya, sehingga IL-1Ra yang berperan sebagai antiinflamasi akan menjadi andalan utama dalam pengobatan APA.

**THE CORRELATION OF INTERLEUKIN-1 (IL-1) AND
INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1RA) WITH
INFLAMMATION IN ACUTE GOUTY ARTHRITIS**

Tjokorda Raka Putra

SUMMARY

Inflammation in Acute Gouty Arthritis (AGA) is due to deposition of urate crystal, which activates the inflammatory cells, especially macrophages and neutrophils and induces a plethora of inflammatory mediators such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α).

The effect of IL-1 on the inflammatory process is nonspecific. There are three members of the IL-1 gene family : IL-1 α , IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). IL-1 α and IL-1 β have an agonist effect and are a potent inflammatory cytokine. The IL-1Ra appears to competitively inhibit the biologic effect of IL-1, hence called antiinflammatory cytokine.

The balance between IL-1 as a proinflammatory cytokine and IL-1Ra as an anti-inflammatory cytokine is important in preventing the progression of inflammatory processes in certain organs. An insufficient in the amount of anti-inflammatory cytokine leads to the progression of chronic inflammation.

The objectives of this study were to observe the change of IL-1 and IL-1Ra and the ratios of IL-1/IL-1Ra in the progression of AGA , and to determine the correlation between cytokine of IL-1 and IL-1Ra with the activity of inflammation. For that purpose, a case control and follow up study was carried out. The case group consisted of male patients of AGA, who were diagnosed by

the Criteria of American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977). The control group were male asymptomatic hyperuricaemic individuals, who were matched in age with the case group. Based on matched case-control formula, the sample size was 14 persons for each group.

In this study the number of samples was 15 male patients of AGA and 15 males of the control group. The study was done on the day of first examination, and followed for 7 days during treatment with colchicine and a non steroid anti-inflammatory drug on the case group. The IL-1 and IL-1Ra were assessed and their correlation was determined with the variable of inflammation activity such as complement (C3), leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and temperature, in pre-study and post-study periods.

The result showed that in both groups no significant differences were found in age, education, religion, occupation, relative body weight, familial history of gout, nephrolithiasis symptom, alcohol consumption, *lawar* food consumption and serum creatinine level, except the uric acid level.

All inflammation variables in pre-study of AGA increased and were significantly different from the control group: complement C3 ($p = 0.002$), leukocyte count ($p = 0.003$), ESR ($p = 0.001$), CRP ($p = 0.003$), and temperature ($p = 0.000$). In the post-study, the variable of complement and ESR decreased to normal level, but the variable of leukocyte ($p = 0.002$), CRP ($p = 0.011$) and temperature ($p = 0.021$) were still high and were significantly different from those in the post-study control. This data suggest that the inflammation process was still taking place in the post-study period.

In the pre-study of AGA, the serum level of IL-1 ($p = 0.0001$) and IL-1Ra ($p = 0.000$) increased, and were significantly different from the control group. In the post-study, IL-1 decreased, and was significantly different ($p = 0.0038$) from the pre-study of AGA, but was still highly significantly different ($p = 0.010$) from the post-study control. The decline of IL-1Ra was significantly different ($p = 0.009$) from the pre-study of AGA, but was not significantly different from the post-study control. The result of study, in pre-study IL-1 and IL-1Ra increased. In post-study, IL-1 was still high but IL-1Ra decreased to normal level.

The increased ratios of IL-1/IL-1Ra was due to an enhanced of IL-1 and showed that the process of inflammation was taking place. In This study, the ratios of IL-1/IL-1Ra was 0.097 in pre-study of AGA, that was higher and significantly different ($p = 0.0264$) from the pre-study control. In post-study of AGA, the ratios of IL-1/IL-1Ra decreased, but was still high or was not significantly different from the pre-study of AGA ($p = 0.43$).

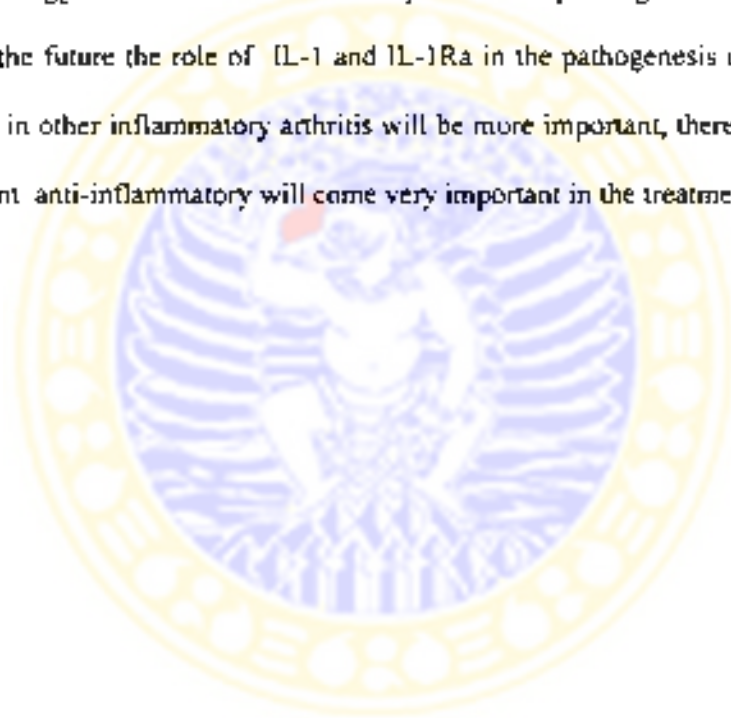
In this study, it was found that cytokine of IL-1 and IL-1Ra had a correlation with all the inflammation variables in pre-study ($r = 0.47$; $p = 0.008$) and in post-study ($r = 0.46$; $p = 0.010$). The correlation between IL-1 and IL-1Ra and the activity of inflammation was shown

The balance between pro-inflammatory cytokine and anti-inflammatory cytokine was important in the progression of acute inflammatory process. In this study, in post-study of AGA cytokine of IL-1, the ratios of IL-1/IL-1Ra and the inflammatory variables (leukocyte, CRP and temperature) were still high. This suggested that the inflammation process was prolonged. It may be due to the fact

that the level of uric acid as an agent of inflammation in post-study of AGA was still high and was significantly different from the control group ($p < 0.003$).

The conclusion of this study is, that cytokine of IL-1, IL-1Ra and the ratios of IL-1/IL-1Ra significantly increase in acute inflammation of AGA. The level of IL-1 as proinflammatory cytokine and the ratios of IL-1/IL-1Ra in post-study of AGA were still high and so were the inflammation variables of leukocyte, CRP and temperature. The cytokine of IL-1 and IL-1Ra have a correlation with all the variables of inflammation (complement, leukocyte, ESR, CRP and temperature). All above suggested that the inflammation process was prolonged.

In the future the role of IL-1 and IL-1Ra in the pathogenesis of AGA and probably in other inflammatory arthritis will be more important, therefore IL-1Ra as a potent anti-inflammatory will come very important in the treatment of AGA.



**THE CORRELATION OF INTERLEUKIN-1 (IL-1) AND
INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1RA) WITH
INFLAMMATION IN ACUTE GOUTY ARTHRITIS**

Tjokorda Raka Putra

ABSTRACT

Inflammation in Acute Gouty Arthritis (AGA) due is to deposition of urate crystal, which activates the inflammatory cell and induces a plethora of inflammatory mediators such as IL-1. The IL-1 is a potent inflammatory cytokine. The IL-1Ra appears to competitively inhibit the biologic effect of IL-1, hence called an antiinflammatory cytokine. An insufficiency in the amount of anti-inflammatory cytokine leads to the progression of inflammation.

The objectives of this study were to observe the change of IL-1 and IL-1Ra and the ratios of IL-1/IL-1Ra in the progression of AGA, and to determine the correlation between cytokine of IL-1 and IL-1Ra with the activity of inflammation. For that purpose, a case control and follow up study was carried out. The case group consisted of male patients of AGA, who were diagnosed by the Criteria of American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977). The control group were male asymptomatic hyperuricaemic individuals, who were matched in age with the case group.

In this study, the number of samples was 15 male patients of AGA and 15 males of control group. All inflammation variables in the pre-study of AGA increased and were significantly different from the control group : complement C3 ($p = 0.002$), leukocyte count ($p = 0.003$), ESR ($p = 0.001$), CRP ($p = 0.003$), and temperature ($p = 0.000$). In the post-study, the variable of complement and

xxx

ESR decreased to normal level, but the variable of leukocyte, CRP and temperature were still high and were significantly different from those in the post-study control. In the pre-study of AGA, the serum level of IL-1 ($p = 0.000$) and IL-1Ra ($p = 0.000$) increased and were significantly different from the control group. In the post-study, IL-1 decreased and was significantly different ($p = 0.0038$) from the pre-study of AGA, but was still highly significantly different ($p = 0.010$) from the post-study control. The decline of IL-1Ra was significantly different (0.009) from the pre-study of AGA, but was not significantly different from the post-study control. The ratios of IL-1/IL-1Ra was 0.097 in pre-study of AGA, that was higher and significantly different from the pre-study control. In post-study of AGA, the ratios of IL-1/IL-1Ra was still high. The cytokine of IL-1 and IL-1Ra had a correlation with all the inflammation variables in the pre-study ($r = 0.47$; $p = 0.008$) and in the post-study ($r = 0.46$; $p = 0.011$).

The conclusion of this study is, that the cytokine of IL-1, IL-1Ra and the ratios of IL-1/IL-1Ra significantly increase in acute inflammation of AGA. The level of IL-1 as a proinflammatory cytokine and the ratios of IL-1/IL-1Ra in post-study of AGA were still high and so were the inflammation variable of leukocyte, CRP and temperature. The cytokine of IL-1 and IL-1Ra have a correlation with all the variables of inflammation. All above suggested that the inflammation process was prolonged. It may be due to the fact that the level of uric acid as an agent of inflammation was still high.

Key word : acute gouty arthritis, Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Dalam	i
Persyaratan Gelar Doktor	ii
Persetujuan	v
Penetapan Panitia	iv
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan	xi
Summary	xx
Abstract	xix
DAFTAR ISI	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	xxvii
Bab 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
Bab 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Pendahuluan	6
2.2 Hiperurisemia dan pembentukan kristal urat	6
2.3 Mekanisme peradangan pada artritis pirai	9
2.3.1 Aktivasi <i>complemen cascade</i> pada artritis pirai	11
2.3.2 Aktivasi <i>coagulation cascade</i> pada artritis pirai	12
2.3.3 Peran seluler pada artritis pirai	13
2.4 Peran berbagai mediator kimiawi pada artritis pirai	15
2.5 Peran IL-1 pada peradangan	20
2.6 Peran IL-1Ra pada peradangan	30
2.7 Peran IL-1 dan IL-1Ra pada artritis pirai	34
2.8 Penyembuhan spontan pada artritis pirai akut	37
2.9 Gambaran patologis artritis pirai	40

2.10 Gejala klinis artritis pirai	40
2.11 Pemeriksaan penunjang diagnosis	42
2.12 Diagnosis artritis pirai	45
2.13 Penanganan artritis pirai	47
2.13.1 Pengobatan artritis pirai akut	48
2.13.1.1 Kolikhisin	48
2.13.1.2 Obat antiinflamasi nonsteroid	51
2.13.2 Pengobatan artritis pirai stadium intermitik dan kronis	52
Bab 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	54
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	54
3.2 Hipotesis Penelitian	56
Bab 4 MATERI DAN METODOLOGI PENELITIAN	57
4.1 Rancangan penelitian	57
4.2 Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel	57
4.3 Variabel dan definisi operasional	59
4.4 Bahan penelitian	62
4.5 Instrumen penelitian	62
4.6 Lokasi dan waktu penelitian	62
4.7 Prosedur pengambilan atau pengumpulan data	63
4.8 Cara pengolahan dan analisis data	63
Bab 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN	67
5.1 Karakterika Demografis, Klinis dan Laboratoris	67
5.2 Perbandingan Karakteristika Demografis dan Laboratoris pada APA dan Kontrol	68
5.3 Distribusi Variabel Keradangan dan Sitokin (IL-1 dan IL-1Ra)	69
5.4 Perubahan dan Perbandingan Variabel Keradangan dan Sitokin Serum pada APA dan Kontrol	70
5.5 Korelasi Sitokin [IL-1 dan IL-1Ra] dengan Variabel Keradangan	73

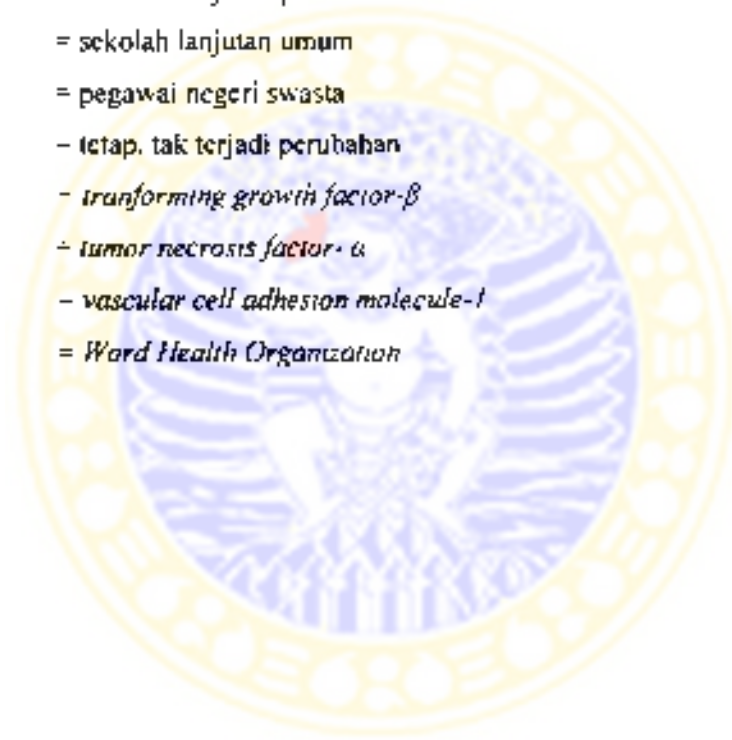
Bab 6 PEMBAHASAN	74
6.1 Peningkatan dan Perubahan Kadar Variabel Keradangan pada APA	75
6.2 Peningkatan dan Perubahan Kadar Sitokin IL-1 dan IL-1Ra pada APA.....	81
6.3 Keseimbangan IL-1 dan IL-1Ra pada APA.	85
6.4 Hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel keradangan pada APA	88
Bab 7 PENUTUP	92
7.1 Kesimpulan	92
7.2 Saran	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN	103
Lampiran 1 Surat persetujuan (<i>Inform Consent</i>).....	103
Lampiran 2 Keterangan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	106
Lampiran 3 Form Penelitian	107
Lampiran 4 Prosedur pemeriksaan IL-1 β dan IL-1Ra	111
Lampiran 5 Data 15 kasus APA dan 15 kontrol.....	112
Lampiran 6 Contoh perhitungan statistik	121

DAFTAR SINGKATAN

AA	- asam arakhidonat
ACR	- <i>the American College of Rheumatology</i>
ACTH	- <i>adrenocorticotrophic hormone</i>
Al	- asam urat
apoB	= <i>apolipoprotein-B</i>
APA	= artritis pirai akut
APP	= <i>acute phase protein</i>
APR	= <i>acute phase response</i>
C	-- komplemen
C3a	= komplemen 3 aktif,
C5a	- komplemen 5 aktif
COX	- <i>cyclooxygenase</i>
CRP	= <i>C-reactive protein</i>
ELAM-1	- <i>Endothelial leukocyte adhesion molecule-1</i>
EPO	- eosinofilperoksidase
Fc	= <i>non antigen-binding component of antibody molecule</i>
Fe ²⁺	= ion feri
Fe ³⁺	= ion feri
GM-CSF	= <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
Hb	-- <i>haemoglobin</i>
HEV	= <i>high endothelial vessel</i>
HIV	= <i>human immunodeficiency virus</i>
H ₂ O ₂	= hidrogen peroksida
HOCl	= asam hipoklorit
HLA	- <i>human lymphocyte antigen</i>
ICAM-1	- <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IgG	= <i>Imunoglobulin G</i>
IL-1	= <i>interleukin-1</i>
IL-1 α	<i>interleukin-1α</i>
IL-1 β	= <i>interleukin-1β</i>

sIL-1 β	= <i>secreted form IL-1β</i>
IL-1R	= <i>reseptor Interleukin-1</i>
IL-1RI	= <i>reseptor interleukin-1 tipe 1</i>
IL-1RII	= <i>reseptor interleukin-1 tipe II</i>
IL-1Ra	= <i>interleukin-1 reseptor antagonist</i>
AcIL-1Ra	= <i>interleukin-1 reseptor antagonist intra sel</i>
sIL-1Ra	= <i>secreted form interleukin-1 reseptor antagonist</i>
IL-1R-ACP	= <i>interleukin-1 reseptor accessory protein</i>
IL-6	= <i>interleukin-6</i>
IL-8	= <i>interleukin-8</i>
IL-12	= <i>interleukin-12</i>
LED	= <i>laju endap darah</i>
LFA-3	= <i>lymphocyte function associated antigen-3</i>
LO	= <i>lipooxygenase</i>
LPS	= <i>lipopolysacharida</i>
LTB ₄	= <i>leucotriena B₄</i>
LTC ₄	= <i>leucotriena C₄</i>
MAC	= <i>membrane attack complex</i>
M-CSF	= <i>macrophage colony-stimulating factor</i>
MSU	= <i>monosodium urate</i>
NADPH	= <i>nicotinamide-adenine dinucleotide phosphat hydroctase</i>
NO	= <i>nitric oxide</i>
iNOS	= <i>inducibel nitric oxide synthases</i>
NS	= <i>non significant</i>
Ns	= <i>pegawai negeri swasta</i>
OAINS	= <i>obat antiinflamasi non steroid</i>
O ₂	= <i>oksigen</i>
O ₂ ⁻	= <i>superoksida</i>
OH ⁻	= <i>ion hidroksil</i>
p	= <i>perbedaan</i>
PLA ₂	= <i>type-2 phospholipase</i>
PAF	= <i>platelet activating factor</i>

PGE	= prostaglandin E
PLA2	= <i>phospholipase A2</i>
PLAP	= <i>PLA2-activating protein</i>
PMN	= polimorfonuklear
PN	= penurunan menjadi normal
FOR	= produk oksigen radikal
PI	= penurunan masih tinggi
r	= nilai uji korelasi
S	= beda bermakna
SD	= standar deviasi
SU TP	= sekolah lanjutan pertama
SMU	= sekolah lanjutan umum
Sw	= pegawai negeri swasta
t	= tetap, tak terjadi perubahan
TGF- β	= <i>transforming growth factor-β</i>
TNF- α	= <i>tumor necrosis factor-α</i>
VCAM-1	= <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

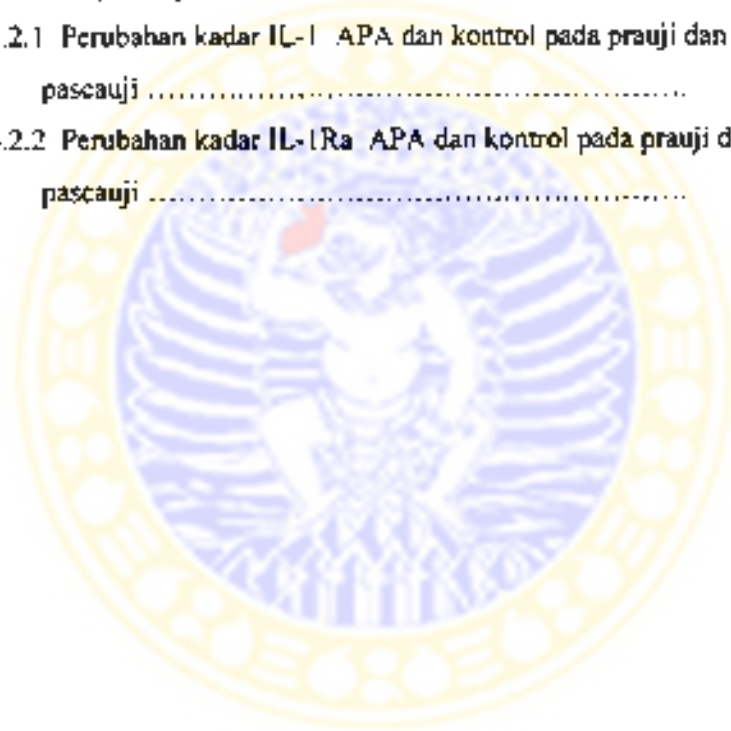


DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Daftar Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Faktor yang berperan dalam kristalisasi urat pada jaringan	7
Tabel 2.2 Bahan non mikroba yang menginduksi produksi IL-1	21
Tabel 2.3 Efek biologis IL-1	26
Tabel 2.4 Efek IL-1Ra dalam proses peradangan lokal pada berbagai penyakit	33
Tabel 5.2 Karakteristik demografis dan laboratoris pada APA dan kontrol	69
Tabel 5.3 Distribusi variabel peradangan dan sitokin pada APA prauji dan kontrol prauji	69
Tabel 5.4.1 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada APA prauji dan kontrol prauji	70
Tabel 5.4.2 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada APA prauji dan kontrol prauji	71
Tabel 5.4.3 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada APA pascauji dan kontrol pascauji	71
Tabel 5.4.4 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada APA Prauji dan APA pascauji	72
Tabel 5.5 Korelasi sitokin (IL-1, IL-1Ra dan gabungannya) dengan variabel peradangan (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada APA prauji dan pascauji	73
Tabel 6.1 Perubahan variabel peradangan komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur pada APA prauji dan APA pascauji ...	80

Daftar Gambar

Gambar 2.1 Mekanisme peradangan pada artritis pirai	10
Gambar 2.2 Aktivasi sel radang oleh kristal urat	14
Gambar 2.3 Mediator kimiawi pada peradangan akut	16
Gambar 2.4 Kerangka konseptual patogenesis (pencetus , proses keradangan dan perbaikan spontan) pada artritis pirai ..	39
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	55
Gambar 4 Kerangka pelaksanaan penelitian	64
Gambar 5.1 Perubahan kadar AU darah APA dan kontrol pada prauji dan pascauji	68
Gambar 6.2.1 Perubahan kadar IL-1 APA dan kontrol pada prauji dan pascauji	82
Gambar 6.2.2 Perubahan kadar IL-1Ra APA dan kontrol pada prauji dan pascauji	83



BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pirai atau gout adalah sekumpulan kelainan klinis karena penumpukan kristal urat pada jaringan akibat hiperurisemia. Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat (AU) darah di atas normal. WHO memberi batasan hiperurisemia adalah kadar AU pada laki lebih dari 7 mg/dl dan pada wanita lebih dari 6 mg/dl. Kelainan klinis pirai atau gout terdiri dari artritis pirai (akut, interkritik dan kronis), pembentukan tofus dan kelainan pada ginjal (Kelly & Wortmann, 1997; Becker & Levinson, 2001; Terkeltaub, 2001).

Dalam periode 20 tahun terakhir kejadian pirai cenderung meningkat. Keadaan ini mungkin disebabkan oleh berbagai faktor (Arromde *et al*, 2002). Dimasyarakat kejadian hiperurisemia lebih tinggi dari kejadian pirai. Apabila hiperurisemia berkepanjangan dapat menyebabkan kelainan klinis pirai. Pada suku Maori di Selandia Baru prevalensi hiperurisemia 23% dan pirai 8% (Gibson *et al*, 1984). Di China prevalensi hiperurisemia adalah 14,2%, sedangkan pirai 7,7% (Murden, 2000). Di Taiwan prevalensi hiperurisemia cukup tinggi, 26% pada laki usia sampai 19 tahun dan 22% laki usia di atas 19 tahun (Chang *et al*, 2001). Di daerah pedesaan di Jawa Tengah oleh peneliti Darmawan dan kawan-kawan (1992) mendapatkan prevalensi hiperurisemia cukup tinggi yaitu 23,3% sedangkan prevalensi pirai hanya 1,7%. Demikian juga penelitian di Bali pada keluarga penderita pirai didapatkan 26 % anggota keluarga menderita hiperurisemia dan 8,5% yang menderita artritis pirai (Raka Putra & Schumacher,



2000). Jadi di kawasan Asia Pasifik pirai dan hiperurisemia prevalensinya tinggi dan merupakan masalah kesehatan masyarakat.

Dalam klinis, pirai dan hiperurisemia masih merupakan masalah dan banyak hal yang masih belum diketahui (WHO, 1992; Terkeltaub, 1995; Saunder, 1998). Kristal urat telah diketahui sebagai agen penyebab yang menimbulkan peradangan dan kelainan klinis pirai. Berbagai pertanyaan penting yang masih belum terjawab antara lain, bagaimana kristal urat menyebabkan proses peradangan? Faktor apa yang berperan dan faktor apa yang menghambat dalam proses peradangan sehingga sering tanpa pengobatan artritis pirai secara klinis bisa membaik? Semua ini merupakan salah satu dari beberapa pertanyaan yang masih belum mendapatkan jawaban dalam proses peradangan pada pirai (Terkeltaub, 1995).

Keradangan atau inflamasi merupakan salah satu dari mekanisme pertahanan tubuh non spesifik untuk menghindari kerusakan jaringan akibat masuknya agen penyebab. Tujuan dari proses ini adalah, pertama untuk menetralkan agen penyebab, kedua untuk mencegah masuknya agen penyebab ke jaringan yang lebih luas dan ketiga untuk mempersiapkan perbaikan dari jaringan yang rusak (Peterson *et al.*, 1999). Keradangan pada artritis pirai akut (APA) adalah akibat agen penyebab kristal urat yang mengaktifasi sel radang terutama makrofag dan neutrofil sehingga menghasilkan berbagai mediator kimiawi. Mediator kimiawi ini antara lain interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor- α (Terkeltaub, 2001).

Peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat nonspesifik. Kelompok IL-1 (*IL-1 gen family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 α , IL-1 β dan IL-1

receptor antagonist (IL-1Ra). IL-1 α dan IL-1 β bersifat agonis untuk menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi, sedangkan IL-1Ra bersifat menghambat efek peradangan atau disebut sitokin antiinflamasi (Dinarello, 1996). Peran IL-1 dan IL-1Ra dalam proses peradangan pada artritis telah banyak diteliti. IL-1 sebagai sitokin proinflamasi menyebabkan peradangan dengan mengaktifiasi berbagai komponen peradangan, sedangkan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi menghambat proses peradangan. Ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi penting dalam berlanjutnya suatu proses peradangan. Kekurangan sitokin antiinflamasi akan menyebabkan proses peradangan terus berlanjut menjadi kronis (Dayar, 1991; Aren & Guthridge, 2000; Dinarello, 2000a). Pada artritis reumatoid, dikatakan terjadi ketidakseimbangan produksi sitokin, produksi IL-1Ra relatif lebih sedikit dibandingkan dengan produksi IL-1 (Beaulieu & McColl, 1994; Firestein *et al.*, 1994; Chomarat *et al.*, 1995) atau juga pada *systemic juvenile chronic arthritis* (Priuer *et al.*, 1987).

Keseimbangan sitokin inflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra dapat dihitung dengan rasio IL-1/IL-1Ra yang mencerminkan keadaan peradangan. Perubahan rasio ini digunakan sebagai indeks proses peradangan. Peningkatan rasio IL-1/IL-1Ra menyatakan adanya peningkatan sitokin peradangan IL-1 dan mencerminkan proses peradangan sedang terjadi. Penelitian sel sinovium pada penderita artritis reumatoid didapatkan ketidakseimbangan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Didapatkan produksi IL-1Ra relatif kurang dibandingkan dengan IL-1, dengan rasio IL-1/IL-1Ra antara 1,2 sampai 3,6. Pada keadaan ini diperlukan kurang dari 10 sampai 100 kali

peningkatan IL-1Ra untuk menghambat bioaktivitas dari IL-1 (Firestein *et al.* 1994).

Mengingat peran IL-1 dianggap penting dalam proses peradangan, maka dicoba digunakan sebagai target pengobatan pada beberapa penyakit artritis (Van den Berg, 2000; Arend *et al.*, 2000). Pemakaian IL-1Ra sebagai obat antiinflamasi dari telah dicoba dalam pengobatan pada artritis reumatoid (Maini, 1997; Bresnihan *et al.*, 1998; Schiff, 2000) dan pada osteoartritis (Pelletier *et al.* 1997).

Pada APA, bagaimana hubungan atau peran sitokin proinflamasi [IL-1] menyebabkan peradangan dan bagaimana sitokin antiinflamasi [IL-1Ra] menghambat proses peradangan dalam klinis belum banyak diteliti. Pada penelitian *in vitro*, didapatkan IL-1 dan TNF adalah merupakan sitokin utama yang dikeluarkan oleh sel monosit setelah diinkubasi dengan kristal urat (Chapman *et al.*, 1997). Penelitian pada netrofil yang telah teraktivasi dengan TNF dan GM-CSF dan diinteraksikan dengan kristal urat akan menghasilkan lebih banyak IL-1 dibanding IL-1Ra, yang mencerminkan terjadi ketidak seimbangan proses peradangan (Roberge *et al.*, 1994; Weinberger, 1995).

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian di atas dapat dikemukakan rumusan masalah sebagai berikut :

- a. Bagaimana perubahan IL-1 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi dalam perjalanan proses peradangan pada APA ?
- b. Bagaimana perubahan rasio [IL-1]/IL-1Ra pada perjalanan proses peradangan pada APA ?

- c. Apakah terdapat hubungan IL-1 dan IL-1Ra dalam proses peradangan pada APA ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Menentukan perubahan IL-1 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi dalam perjalanan proses peradangan pada APA.
2. Menentukan rasio IL-1/IL-1Ra dalam proses peradangan pada APA
3. Menentukan hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan peradangan pada artritis pirai akut

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat dalam :

a. Manfaat akademik

Menjelaskan teori hubungan IL-1 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi dalam proses peradangan pada APA

b. Manfaat klinis

1. Perubahan IL-1 dan IL-1Ra serta rasio IL-1/IL-1Ra dapat digunakan sebagai petanda aktivitas penyakit pada APA
2. Pemberian IL-1Ra sintetik diharapkan dapat sebagai obat antiinflamasi untuk menghilangkan peradangan pada APA.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pendahuluan

Artritis pirai atau artritis gout merupakan kelainan klinis karena terjadi penumpukan kristal urat pada jaringan sendi akibat hiperurisemia. Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar AU dalam darah di atas kadar orang normal. Kadar AU darah normal pada laki-laki kurang 7 mg/dl dan pada perempuan kurang 6 mg/dl (WHO, 1992).

Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan pirai atau gout. Pirai adalah sekumpulan penyakit akibat terjadi penumpukan kristal urat pada jaringan. Tidak semua hiperurisemia menyebabkan kelainan klinis pirai. Diduga terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi proses peradangan pada pirai (Terkeltaub R.A, 1995).

Penyakit pirai terdiri dari kelainan artritis pirai, pembentukan tofus dan kelainan ginjal berupa nefropati urat serta pembentukan batu urat pada saluran kencing (Kelly & Wortmann, 1997; Terkeltaub, 2001a; Becker & Levinson, 2001). Artritis Pirai merupakan peradangan sendi akibat terjadi penumpukan kristal urat. Kristal urat merupakan titik sentral dalam proses peradangan pada artritis pirai dengan mengikut sertakan berbagai komponen reaksi peradangan, misalnya reaksi mediator kimiawi, reaksi vaskuler dan reaksi seluler (Terkeltaub, 1995).

2.2 Hiperurisemia dan pembentukan kristal urat

Pada keadaan pH 5,7 kadar AU dan garam urat akan seimbang. Pada keadaan pH asam, urat dalam tubuh berbentuk AU terutama terdapat dalam urin

dan plasma. Pada keadaan alkali atau netral sebagian besar AC akan terionisasi menjadi kristal urat, terutama dalam bentuk kristal *monosodium urate* (MSU), *disodium urate* atau *potasium urate*. Kristal ini terutama didapatkan dalam plasma, cairan ekstraseluler dan cairan sinovial. Dalam cairan ekstraseluler kristal urat terutama dalam bentuk MSU (Emmerson, 1983; Kelley *et al.*, 1997; Wortmann, 1998).

Pada temperatur tubuh 37°C dan kadar AC di atas 6,8 mg/dl akan terjadi keadaan *oversaturated* (Rosenthal, 1998). Pada keadaan ini AC dalam darah akan masuk ke dalam jaringan dan menjadi kristal urat. Diduga banyak faktor yang berperan untuk terjadi pembentukan kristal urat pada jaringan, akibat hiperurisemia. Faktor tersebut antara lain temperatur, pH, trauma lokal, kerusakan jaringan dan lain-lain (Emmerson, 1983; Kelley *et al.*, 1997; Terkeltaub, 2001). Lihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Faktor yang berperan dalam kristalisasi urat pada jaringan (Terkeltaub, 2001).

	Faktor pembentukan kristal urat
1.	Temperatur
2.	pH
3.	Trauma, kerusakan jaringan
4.	Glikosaminoglikan dan <i>turnover</i> jaringanikat
5.	Penyakit sendi degeneratif (tofus pada <i>Heberden's node</i>)
6.	Protein plasma (IgG, albumin)
7.	Kadar bahan dalam larutan (timah hitam, kalsium, natrium)
8.	Sekresi dan <i>sequestration</i> urat dari makrofag
9.	Faktor lain yang tidak jelas

Pada bagian tubuh dengan temperatur rendah seperti pada ibu jari kaki dan daun telinga akan terjadi penurunan ambang kelarutan urat, sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan kristal urat. Penurunan temperatur ini terjadi karena penurunan vaskularisasi pada ujung-ujung kaki atau akibat paparan udara pada daun telinga (Terkeltauh, 2001). Keradangan pada ibu jari kaki disebabkan karena penurunan temperature, juga akibat sering terjadi trauma lokal dan efek gravitasi pada daerah tersebut. Pada siang hari dalam posisi berdiri berperan efek gravitasi maksimal, maka kadar urat jaringan sendi kaki sama dengan kadar dalam plasma. Pada malam hari dalam posisi tidur telentang, akan terjadi resorpsi cairan jaringan sendi sehingga menyebabkan peningkatan kadar urat pada jaringan sendi. Keadaan ini menyebabkan serangan artritis akut sering terjadi pada sendi ibu jari kaki dan terjadi pada malam hari atau menjelang pagi (Terkeltauh, 2001).

Glikosaminoglikan dan *turnover* jaringan ikat pada sekitar sendi akan mengurangi pembentukan kristal urat. Proteoglikan menyebabkan kristal urat menjadi lebih larut. Dalam penelitian *in vitro* diduga terdapat *insoluble collagen* dan kondroitin sulfat mempengaruhi kristalisasi urat (Terkeltauh, 2001). *Gamma globuline*, *insoluble type I collagen* dan penurunan ikatan urat dengan protein plasma diduga meningkatkan kristalisasi urat (Kelley, 1997).

Faktor spesifik dalam cairan sendi dan jaringan penderita pirai juga menyebabkan peningkatan kristalisasi urat. Cairan sinovial penderita pirai akan lebih meningkatkan nukleasi kristal urat dibandingkan pada penyakit sendi degeneratif dan artritis reumatoid (Kelley, 1997).

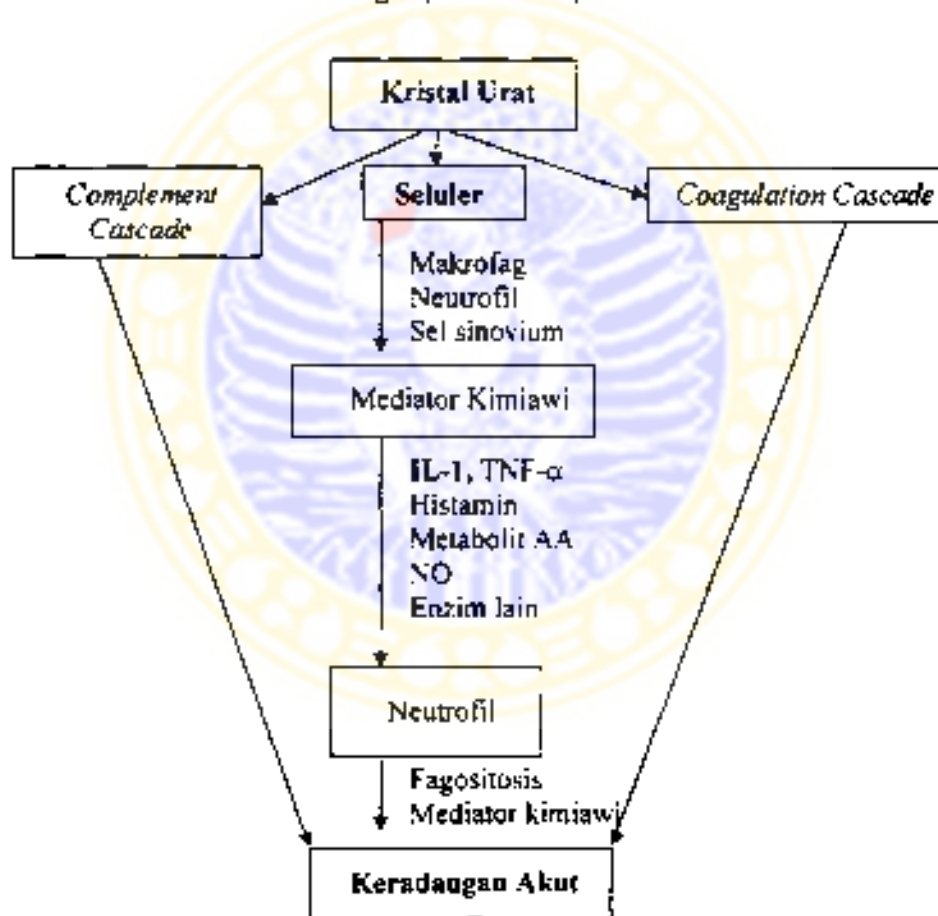
Peran protein plasma dalam kristalisasi urat secara *in vivo* masih terdapat beda pendapat. Ikatan protein plasma bersifat lemah, *reversible* dan tergantung berbagai faktor. misalnya albumin pada pH di atas 7,5 meningkatkan nukleasi kristal urat, namun pada pH 7,0 efeknya minimal. IgG diduga sebagai faktor penyebab timbulnya nukleasi dari kristal urat terutama IgG yang diisolasi dari cairan sendi penderita artritis pirai, namun tidak pada penderita osteoarthritis, AK dan pseudogout. Kristalisasi urat akan dapat ditingkatkan secara *in vitro* apabila terdapat berbagai bahan penyerta seperti timah hitam, kalsium, natrium. Sel makrofag memfagosit kristal urat dalam jaringan tofus. Diduga sel ini berperan dalam deposisi kristal urat karena peran makrofag dalam transport anion organik (Terkeltaub, 2001).

2.3 Mekanisme peradangan pada artritis pirai

Keradangan atau inflamasi merupakan salah satu dari pertahanan tubuh non spesifik untuk menghindari kerusakan jaringan akibat masuknya agen penyebab. Tujuan dari proses ini adalah, pertama untuk menetralkan atau menghancurkan agen penyebab, kedua untuk mencegah perluasan masuknya agen penyebab ke jaringan yang lebih luas dan ketiga untuk mempersiapkan perbaikan dari jaringan yang rusak. Reaksi peradangan merupakan interaksi yang kompleks dari berbagai komponen, seperti agen penyebab, sel parenkim, komponen jaringan, plasma dan komponen darah. Perjalanan respons peradangan, dimulai dari peradangan akut dan dapat diikuti dengan penyembuhan atau terjadi peradangan kronis dengan atau tanpa perubahan fungsi organ apabila agen penyebab persisten (Peterson, et al 1999).

Keradangan pada artritis pirai diketahui akibat penumpukan agen penyebab yaitu kristal urat pada sendi. Bagaimana mekanisme peradangan pada sendi secara pasti masih belum diketahui dengan jelas. Diduga akibat peran berbagai mediator kimiawi dan seluler dalam reaksi peradangan (Kelley *et al.*, 1997). Pengeluaran berbagai mediator peradangan akibat diaktivasi melalui berbagai jalur, antara lain melalui aktivasi komplemen (C), *coagulation cascade* dan terpenting melalui aktivasi seluler (Walker & Fantone, 1994). Lihat Gambar 2.1.

Gambar 2.1 Mekanisme peradangan pada artritis pirai



Keterangan :

AA - asam arakhidonat. NO - *nitric oxide*, POR = produk oksigen reaktif. IL-1 = interleukin-1, TNF- α = *tumor necrosis factor- α*

Dalam aktivasi seluler, sel neutrofil merupakan sel penting dalam proses peradangan sendi akibat kristal urat. Faktor apa yang menyebabkan neutrofil bereaksi dengan kristal urat sehingga menyebabkan peradangan belum jelas diketahui. Diduga terdapat mediator kimiawi yaitu sitokin dari serum yang menyebabkan aktivasi neutrofil menuju ke sendi yang mengandung kristal urat. Mediator sitokin tersebut berasal dari serum, juga dapat berasal dari sel lain seperti neutrofil, makrofag, sel sinovium, kondrosit dan sel endotel (Kelley *et al.*, 1997).

Dalam cairan sendi penderita APA terdapat berbagai mediator kimiawi yang berasal dari sel, seperti IL-1, TNF- α , leukotriena, IL-6 dan IL-8. Diduga kristal urat merangsang aktivasi seluler dan menginduksi pengeluaran berbagai mediator tersebut (Terkeltaub, 2001). Jadi diduga kristal urat merangsang peradangan pada APA dengan menghasilkan berbagai mediator peradangan antara lain IL-1 dan TNF α melalui aktivasi seluler.

2.3.1 Aktivasi *complement cascade* pada artritis pirai

Kristal urat dapat mengaktifkan sistem komplemen (C) melalui jalur klasik maupun jalur alternatif. Melalui jalur klasik, dapat mengaktifkan komplemen C1 tanpa peran imunoglobulin atau dengan berikatan dengan IgG atau CRP. Pada keadaan kadar kristal urat tinggi, aktivasi sistem komplemen dapat melalui jalur alternatif apabila aktivitas jalur klasik terhambat (Walker & Fantone, 1994 ; Terkeltaub, 2001).

Aktivasi C1q melalui jalur klasik menyebabkan aktivasi kalikrein dan berlanjut akan mengaktifkan *Hageman factor* (faktor XII) yang penting dalam

reaksi *coagulant cascade*. Ikatan partikel dengan C3 aktif (C3a) merupakan proses opsonisasi. Opsonisasi partikel penting perannya agar partikel tersebut gampang dikenal kemudian difagosit dan dihancurkan oleh neutrofil, monosit atau makrofag. Aktivasi komplemen C5 (C5a) menyebabkan peningkatan aktivitas kemotaktik sel neutrofil, reaksi anafilaktik, vasodilatasi serta pengeluaran sitokin IL-1 dan TNF. Aktivasi C3a dan C5a juga menyebabkan pembentukan *membrane attack complex* (MAC). MAC merupakan komponen akhir proses aktivasi komplemen yang berperan dalam *cytotoxic ion channel* pada sel patogen maupun sel inang (Eichenfield & Johnston, 1994).

Jadi, melalui jalur aktivasi *complement cascade*, kristal urat menyebabkan proses peradangan melalui peran mediator IL-1 dan TNF serta sel radang neutrofil dan makrofag (Eichenfield & Johnston, 1994 ; Walker & Fantone, 1994).

2.3.2 Aktivasi *Coagulation Cascade* pada artritis pirai

Kristal urat dan berbagai *tissue factor* dari sel dapat mengaktivasi faktor XII menjadi FXII aktif (XIIa). Faktor XIIa akan mengubah prekalkrein menjadi kalikrein. Kalikrein mengubah *high molecular weight kininogen* menjadi bradikinin. Bradikinin dalam proses peradangan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, penurunan resistensi pembuluh darah dan menyebabkan kontraksi otot polos. Bersama-sama dengan prostaglandin dan bradikinin menyebabkan keluhan nyeri pada reaksi peradangan (Walker & Fantone, 1994; Terkeltaub, 2001).

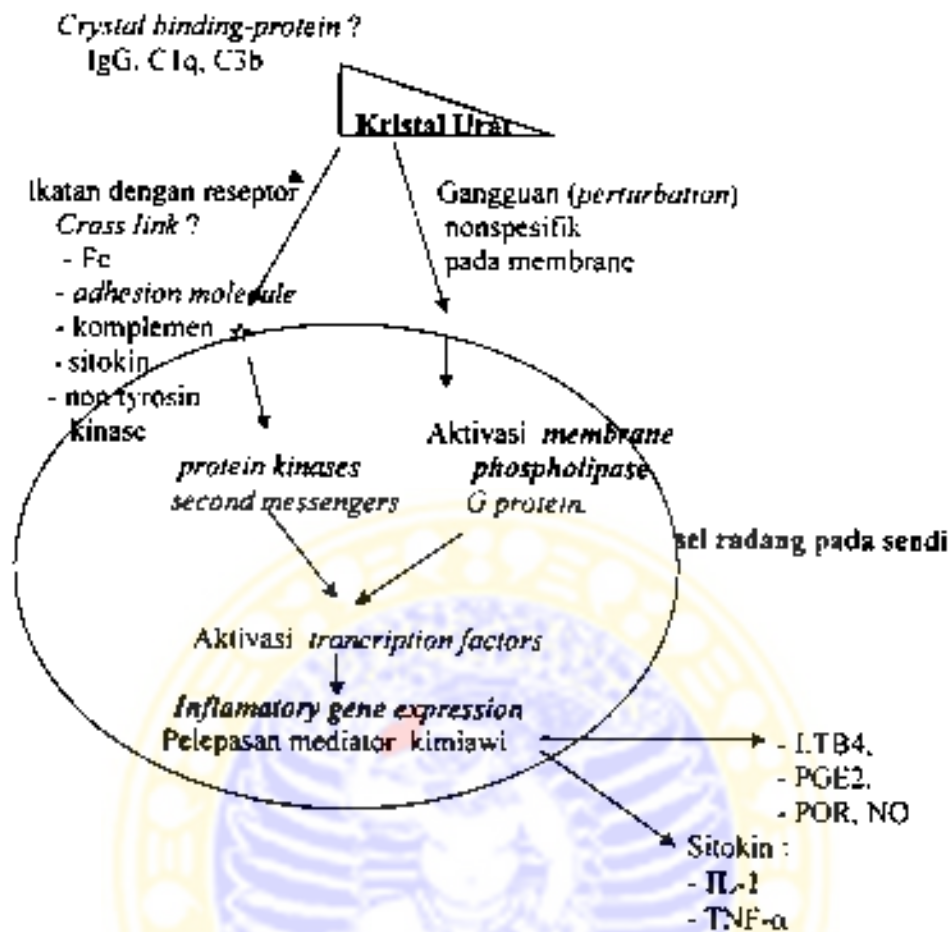


2.3.3 Peran seluler pada artritis pirai

Keradangan karena kristal urat seperti keradangan pada umumnya, peran seluler merupakan titik sentral dalam proses keradangan. Pada artritis pirai, berbagai sel dapat berperan dalam proses keradangan antara lain sel makrofag, neutrofil, sel sinovial dan sel radang lainnya. Trombosit juga bisa berperan dalam keradangan akut pada keadaan awal. Makrofag pada sinovium merupakan sel utama dalam proses keradangan yang dapat menghasilkan berbagai mediator kimiawi antara lain IL-1, TNF, IL-6, IL-8 dan GM-CSF. Mediator ini menyebabkan kerusakan jaringan dan mengaktifasi berbagai sel radang (Terkeltaub, 2001).

Kristal urat mengaktifasi sel radang dengan berbagai cara sehingga menimbulkan respons fungsional sel dan *gene expression*. Respons fungsional sel radang tersebut antara lain berupa degranulasi, aktivasi NADPH oxidase. *Gene expression* sel radang, melalui jalur *signal transduction pathway* dan berakhir dengan aktivasi *transcription factor* yang menyebabkan gen bereksresi dengan menghasilkan berbagai sitokin dan mediator kimiawi lain. *Signal transduction pathway* melalui 2 cara, yaitu dengan mengadakan ikatan dengan reseptor (*cross link*) atau langsung menyebabkan gangguan non spesifik (*perturbation*) pada membran sel (Terkeltaub, 2001). Lihat Gambar 2.2.

Gambar 2.2 Aktivasi sel radang oleh kristal urat (Terkeltaub, 2001).



Keterangan :

AA = asam arakhidonat, C1q : komplemen C1q, C3b : komplemen C3b, Fc : *non antigen binding-binding component of antibody molecule*. LTB₄ : leukotriena B₄, NO = *nitric oxide*, PGE₂ : prostaglandin E₂, POR = produk oksigen reaktif, IL-1 = interleukin-1, TNF- α = *tumor necrosis factor- α*

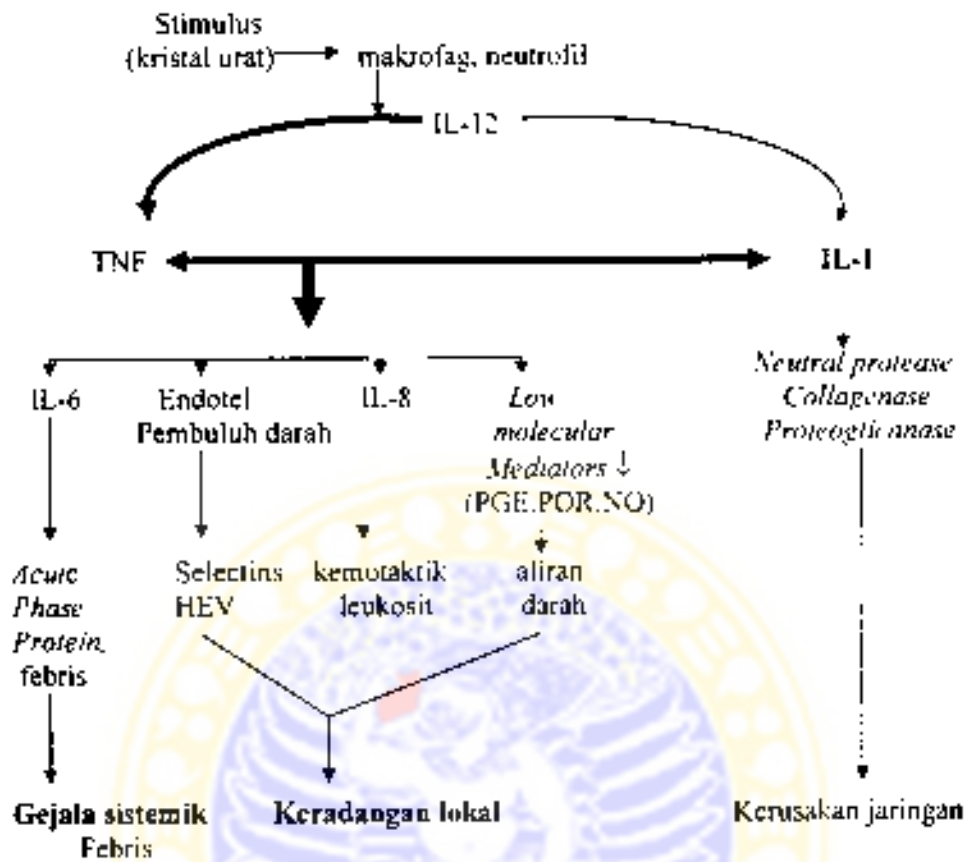
Ikatan dengan reseptor (*cross link*) pada sel membran ini akan menambah kuat apabila kristal urat berikatan sebelumnya dengan opsonin, misalnya ikatan dengan imunoglobulin (Fc dari IgG) atau dengan komplemen (C1q, C3b). Kristal urat mengadakan ikatan *cross link* dengan berbagai reseptor, seperti reseptor *adhesion molecule* (*integrin*), *non tyrosine kinase*, reseptor Fc, komplemen dan sitokin. Aktivasi reseptor melalui *tyrosin kinase* dan *second messenger* akan

mengaktifkan *transcription factor*. Gangguan (*perturbation*) non spesifik membran sel akan mengaktifkan protein G membran dan fosfolipase dan berlanjut dengan aktivasi *transcription factor* sehingga terjadi transkripsi gen. Transkripsi gen sel radang ini akan menghasilkan berbagai mediator kimiawi antara lain IL-1 (Terkeltaub, 2001). Telah dibuktikan neutrofil yang diinduksi oleh kristal urat menyebabkan peningkatan mikrokrystal fosfolipase D yang penting dalam *signal transduction pathway* (Naccache *et al*, 1993).

2.4 Peran berbagai mediator kimiawi pada artritis pirai

Seperti pada proses peradangan umumnya, kristal urat mengaktifasi sel radang makrofag atau neutrofil yang menghasilkan IL-12 sebagai mediator kimiawi awal dan akan berlanjut menghasilkan TNF- α dan IL-1. Secara kuat TNF- α menginduksi produksi IL-1. Selanjutnya IL-1 dan TNF- α ini akan merangsang produksi berbagai mediator kimiawi lain, misalnya IL-6, IL-8, *low molecular mediator* (prostaglandine E, *produk oksigen reaktif* atau *nitric oxide*), *adhesion molecule* dan beberapa enzim (kolagenase, proteoglikanase). Pengeluaran berbagai mediator ini akan menyebabkan reaksi radang lokal maupun sistemik dan menimbulkan kerusakan jaringan pada daerah radang (Walport & Duff, 1998). Lihat pada Gambar 2.3.

Gambar 2.3 Mediator Kimiawi pada Keradangan Akut (Walport, Duff, 1998)



Keterangan : Stimulus dapat berupa produk bakteri (polisakarida bakteri, eksotoksin), mediator kimiawi yang iritan antara lain kristal urat, radiasi dan molekul endogen seperti kompleks imun dan fragmen komplemen. HEV - *high endothelial vessel*, NO - *nitric oxide*, PGE - *Prostaglandine E*, POR = produk oksigen reaktif. TNF - *tumor necrosis factor*, IL-1 interleukin-1, IL-6 - interleukin-6, IL-8 - interleukin-8.

Sitokin IL-6 merupakan sitokin pleiotropic yang mempunyai efek luas, berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap kerusakan jaringan dengan meregulasi respons peradangan dan imunitas. Dengan sitokin lain (IL-1), TNF- α dan IFN- γ) menginduksi produksi *acute phase response* (APR). APR merupakan reaksi pertahanan tubuh untuk memfasilitasi proses peradangan dan memperbaiki

keradangan untuk menjadi penyembuhan (Volanakis, 2001). Yang termasuk respons ini adalah peningkatan temperatur tubuh, perubahan endokrin, leukositosis, proteolisis protein dan produksi *acute phase protein (APP)*. Produksi APP ini dianggap sebagai petanda terjadi proses keradangan atau identik dengan APR. Yang termasuk dalam APP yaitu komponen komplemen (C3, C4), *C-reactive protein (CRP)*, plasminogen fibrinogen dan lain-lain. Protein ini dibentuk oleh hati akibat stimulasi berbagai sitokin, antara lain IL-1, TNF- α (Banks *et al.* 1998). Sitokin IL-6 juga meregulasi haematopoesis dan metabolisme tulang serta dapat menghambat pengeluaran TNF- α dan dengan IL-1 berperan menghasilkan hormon ACTH yang merangsang pengeluaran hormon glukokortikoid adrenal yang penting dalam perbaikan proses keradangan (Kelley *et al.* 1997; Terkeltaub, 2001; Lotz, 2001).

Sitokin IL-8, leukotrien B₄ (LTB₄) dan C5a disebut *crystal-induced chemotactic factor* menyebabkan neutrofil tertarik (kemotaktik) menuju ke uaringan sendi. IL-1 dan TNF juga dikatakan sebagai faktor kemotaktik terhadap neutrofil (Chapman *et al.* 1997). Kemotaktik neutrofil menuju ke daerah radang menyebabkan kristal urat yang terikat protein atau IgG akan di fagostosis oleh neutrofil dan kemudian akan dibungkus oleh lisosom (fagolisosom) di dalam sel. Interaksi antara lisosom dan kristal urat menyebabkan lisosom pecah sehingga terjadi membranolisis sel dan terjadi pengeluaran lisosom ke jaringan sekitar. Selama membranolisis juga terjadi pengeluaran radikal bebas dan mediator kimiawi lain, serta pengeluaran lisosom.. Mediator tersebut antara lain LTB₄, kinin, *latent collagenase*, kallikrein, prostaglandin E₂ (PGE₂), 6-ketoPGF₁ dan sitokin IL-1. Pengeluaran lisosom dan mediator kimia tersebut

menyebabkan peradangan akut pada jaringan sinovium sendi (Kelley *et al.*, 1997; Verkhratsch, 2001).

Pada peradangan, IL-1 dan TNF akan menginduksi ekspresi gen fosfolipase A2 (PLA2) dan *siklooksigenase-2* (Dinarello, 2000b). Enzim PLA2 yang penting dalam metabolisme asam arakidonat (AA). Dalam metabolisme AA, melalui jalur siklooksigenase-2 (COX-2) menghasilkan prostaglandin (PG) dan jalur lipooksigenase (LO) menghasilkan leukotrien (LT). Prostaglandin jenis PGE2 menyebabkan vasodilatasi, hiperalgesia, febris, peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang merupakan tanda peradangan akut (Serhan, 2001). PGE2 juga dikatakan dapat menginduksi kembali produksi IL-1, sehingga pemakaian obat antiinflamasi non steroid yang menekan produksi PGE2 juga dapat menurunkan kadar IL-1 (Dinarello, 2000b). Leukotrien jenis LTB4 berperan dalam kemotaktik leukosit dan jenis LTE4 menyebabkan kontraksi otot polos, bronkospasme dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Serhan, 2001).

Produk oksigen reaktif (POR) atau *reactive oxygen molecule* merupakan mediator kimia lain yang terdiri dari superoksida (O_2^-) hidrogenperoksida (H_2O_2), ion hidroksil (OH^-), asam hipoklorit (HOCl) dan *nitric oxide* (NO). Produk ini berperan sebagai 'alat perang' dari sel radang neutrofil, makrofag dan eosinofil untuk menghancurkan mikroorganisme. Superoksida dihasilkan oleh proses perubahan NADPH oleh enzim *NADPH oxydase* sebagai donor elektron mengurangi molekul oksigen (O_2) menjadi O_2^- di dalam membran sel. Reaksi ini menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen dalam sel, sehingga disebut *oxygen burst*. Superoksida secara spontan dapat berubah menjadi H_2O_2 dan akan berlanjut menjadi OH^- dan HOCl. Hasil OH^- memerlukan perubahan logam ferro (Fe^{2+})

menjadi feri (Fe^{2+}) sebagai *reductant*. Superoksid dan H_2O_2 merupakan oksidan lemah dibandingkan OH dan $HOCl$. Asam hipoklorit merupakan oksidan kuat yang diaktifkan oleh enzim peroksidase sel leukosit. Dua jenis enzim peroksidase yaitu enzim *mieloperoxidase* (MPO) pada sel neutrofil dan monosit serta enzim *eosinofilperoksidase* (EPO) pada sel eosinofil. Kedua enzim peroksidase ini mempunyai kemampuan *positive charge*, apabila keluar dari sel akan berikatan kuat dengan membran sel target sehingga mampu menghancurkan mikroorganisme dan ikatan dengan basal membran menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Walker & Fantone, 1994 ; Lowenstein *et al.*, 1994; Peterson *et al.*, 1999).

Nitric oxide (NO) merupakan gas radikal bebas yang dihasilkan dari L-arginin oleh enzim *nitric oxide synthetase*. Produk oksigen reaktif ini dapat bereaksi dengan berbagai molekul biologis antara lain protein seluler dan ekstraseluler, juga dapat memodulasi respons peradangan dengan mengaktifkan mediator peradangan (C5a, peptida kemotaktik, PG, LTC4) atau melepaskan mediator dari trombosit dan mastosit. Terdapat dua bentuk NO, yaitu bentuk *constitutive* dihasilkan oleh sel endotel, otak dan trombosit serta bentuk *inducible* oleh sel makrofag. Jadi NO berperan memodulasi tonus pembuluh darah dan perfusi jaringan serta efek sitotoksitas dari makrofag. (Stefanoc-Racic *et al.*, 1993 ; Lowenstein *et al.*, 1994). Walaupun telah diketahui berperan dalam peradangan, NO juga bisa berperan sebagai anti peradangan tergantung dengan konsentrasi, kemampuan membentuk derivat yang toksis dan adaptasi dari sel target (Clancy *et al.*, 1998).

Adhesion molecule merupakan protein permukaan sel yang mempunyai multi fungsi yang berperan dalam mengadakan interaksi antar sel dengan sel dan antar sel dengan . Fungsi lain adalah mempengaruhi struktur dan integritas sel dengan mengaktifkan proses sel, misalnya motilitas, *signaling* dan aktivitas sel. Pada proses peradangan, *adhesion molecule* berperan dalam aktivasi leukosit menuju ke jaringan yang mengalami peradangan. Berbagai jenis *adhesion molecule* telah diketahui dan dikelompokkan dalam group berdasarkan kesamaan struktur dan fungsi. Semua ini termasuk selektin, integrin, adherin, CD44 dan *adhesion protein family* dari immunoglobulin (Kevil & Bullard, 2001). Pada binatang coba, injeksi kristal urat ke dalam sendi akan meningkatkan *adhesion molecule* E-selectin pada endotel vaskuler sinovium (Terkeltaub, 2001)

Enzim *neutral protease*, *collagenase* dan *elastase* merupakan enzim yang dihasilkan oleh granulosit dan makrofag dalam proses peradangan. Makrofag dan neutrofil terutama berperan dalam penghancuran kolagen dan bahan interseluler sehingga menyebabkan kerusakan jaringan pada daerah radang. (Crow, 2001).

2.5 Peran IL-1 dalam peradangan

Interleukin-1 (IL-1) merupakan sitokin penting dalam proses peradangan akut non spesifik, karena IL-1 dan TNF- α merupakan mediator kimiawi yang bersifat proinflamasi. Berbagai bahan mikroba dan non mikroba dapat menginduksi produksi IL-1 melalui stimulasi transkripsi gen. Bahan non mikroba yang memacu terbentuknya IL-1 antara lain faktor stress, *neuroactive substances*, *inflammatory substance* dan lain-lain. Kristal urat salah satu bahan *inflammatory*

substance yang dapat menginduksi produksi IL-1 (Dinarello, 1996). Lihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Bahan non mikroba yang menginduksi produksi IL-1 (Dinarello, 1996).

No.	Jenis bahan
1.	Faktor stress Hiperosmolaritas Hipoksia, iskemia karena hipoperfusi Sinar ultraviolet B, sinar laser, radiasi gamma Jejas panas
2.	<i>Neuroactive substances</i> <i>Substance P</i> , isoproterenol, metaamfetamin <i>Kainic acid</i> (convulsant), phenytoin, melatonin
3.	<i>Inflammatory substances</i> C5a, C5b-9, faktor H, <i>retinoic acid</i> Kristal urat, kristal Ca pirofosfat <i>Advanced glycosylated end product</i> Phthalate, dioxin, silikon/asbes, <i>Polynucleosides</i> <i>C-reactive protein</i> , α -1-antitrypsin <i>Tobacco antigen</i> , Amfoterisin-B
4.	Matriks sel Fibronectin, kolagen
5.	Faktor pembekuan <i>Fibrin degradation products</i> , plasmin, trombin
6.	Lipid <i>9-hydroxyoctadecadienoic acid</i> , <i>oxidized low density lipoprotein</i> <i>Platelet activating factor</i>
7.	Sitokin IL-1, TNF, IL-2, IL-3, IL-12, GGM-CSF, M-CSF, <i>stem cell factor</i> , <i>platelet-derived growth factor (PDGF)</i>
8.	Lain-lain <i>Phorbol ester</i> Bleomisin, risin, taxol/kolkhisin β -1 integrin, <i>lymphocyte function associated antigen-3 (LFA-3)</i> , anti HLA-DR Antibiotik (arbakacin, ciprofloxacin) <i>Phytohemagglutinin (CD2)</i> , <i>concanavalin A</i> <i>Anti-IgM (sel B)</i> , <i>anti-CD3 (sel T)</i> , <i>antithymocyte globulin</i> <i>Sensitized red blood cell</i> , sCD25

Interleukin-1 pada awal penemuannya didapatkan sebagai molekul 17-kD dan disebut sebagai *pyrogen endogen*, *lymphocyte-activating factor* atau *mononuclear factor* yang dapat menstimulasi produksi enzim kolagenase, PGE₂ pada sel sinovium manusia (Dayer & Areud, 2000). IL-1 merupakan sitokin tipe 'multifungsi', yaitu dapat berperan pada hampir semua sel dan bisa berperan serta dengan sitokin atau mediator lainnya (Dinarello, 1996).

Telah diketahui 3 jenis *IL-1 gen family* yaitu IL-1 α , IL-1 β dan *IL-1 receptor antagonist* (IL-1Ra). IL-1 α dan IL-1 β adalah bersifat agonis, sedangkan IL-1Ra bersifat antagonis reseptor spesifik. Aktivitas IL-1 α terutama (95%) terdapat di dalam sel dan IL-1 β dapat didapatkan di luar sel setelah terjadi induksi sel. Induksi produksi IL-1 α dan IL-1 β awalnya adalah dalam bentuk *precursor* (Dinarello, 1996).

Precursor dari IL-1 α adalah IL-1 α *precursor* (proIL-1 α), yang sebagian besar berada dalam sitoplasma dan membran sel. ProIL-1 α bisa juga didapatkan pada jaringan ekstraseluler apabila sel pecah pada kematian sel. ProIL-1 α dalam sitoplasma berada dalam sitosol setelah tranlasi sel dan merupakan *precursor* aktif dan bersifat sebagai *autocrine growth factor*, yang menyebabkan diferensiasi sel dirinya sendiri, terutama sel epitel dan sel ektodermal. Jadi, IL-1 α berperan sebagai mediator peradangan lokal. ProIL-1 α dapat berubah menjadi bentuk IL-1 α *mature* dengan aktivitas enzim *cysteine protease* dan keluar ke ekstraseluler (Dinarello, 1996).

Pada membran sel, proIL-1 α bisa didapatkan dalam bentuk *membrane IL-1 α* setelah terjadi *myristoylation*, terutama pada sel monosit dan limfosit B.

Membrane IL-1 α ini merupakan bentuk aktif yang hanya dihambat efeknya oleh *anti-IL-1 α* (Dinarello, 1996).

Precursor dari IL-1 β disebut IL-1 β *precursor* (pro IL-1 β) dalam bentuk tidak aktif dan akan dipecah menjadi bentuk aktif yang masih di dalam sel oleh *interleukine 1-converting enzyme* (ICE). Bentuk aktif (IL-1 β) akan keluar dari sel dan berperan sebagai mediator peradangan sistemik atau sebagai *hormon like mediator* dalam proses peradangan sistemik (Dinarello, 1996).

Peran mediator peradangan dari IL-1 β adalah akibat terjadinya ikatan IL-1 β dengan reseptor IL-1 (IL-1R) pada membran sel sehingga menimbulkan efek biologis pada sel tersebut. Terdapat tiga jenis reseptor IL-1 pada membran sel yaitu IL-1R tipe I (IL-1RI), IL-1R tipe II (IL-1RII) dan *receptor accessory protein* (IL-1RAcP). Ikatan IL-1 β dengan reseptor IL-1RI dapat menghantarkan sinyal, sehingga terjadi mekanisme *signal transduction pathway* pada sel tersebut dan menghasilkan efek biologis. Ikatan IL-1 β dengan reseptor IL-1RII tidak menghantarkan sinyal, karena IL-1RII merupakan perangkap terhadap IL-1 β (*decoy molecule*) sehingga tidak menghasilkan efek biologis. Peran IL-1RAcP adalah untuk menguatkan afinitas ikatan kompleks IL-1 β dengan IL-1RI, sehingga menguatkan efek biologis dari IL-1 β . Pada keadaan normal atau proses peradangan bisa didapatkan IL-1R bentuk *soluble* (IL-1sR) yang berada dalam darah atau urin. Pada orang normal kadar IL-1sRI didapatkan 10 kali lebih rendah dari IL-1sRII. (Dinarello, 1996).

Efek biologik dari IL-1 (IL-1 α dan IL-1 β) sangat beragam dan tidak khas pada satu spesies. Efek tersebut berperan melalui ekspresi gen (*gene expression*) dan ekspresi reseptor (*receptor expression*). Secara umum IL-1 mengaktifasi

proses transkripsi dan stabilisasi mRNA pada berbagai gen sehingga ekspresi gen tersebut meningkat. Peningkatan ekspresi gen ini terutama untuk gen *IL-1 family* sendiri, juga untuk gen sitokin lain, misalnya TNF, IL-2, IL-3, IL-8, IL-12, *lymphocyte growth factor*, *colony stimulating factor* dan *mesenchymal growth factor*. Tiga jenis gen yang ekspresinya sangat sensitif terhadap IL-1 adalah gen *type-2 phospholipase (PLA2)*, *type-2 siklooksigenase (COX-2)* dan iNOS (Dinarello, 1996).

Ekspresi gen PLA2 adalah penting dalam metabolisme asam arakidonat untuk memproduksi PG dan leukotrien. Ekspresi gen COX-2 adalah terutama untuk produksi PGE2. Ekspresi gen iNOS yaitu mengaktifkan peran NO, terutama *inducible NOS (iNOS)* pada berbagai sel, seperti pada sel osteoklas, makrofag, sel mast, osteoblas, khondrosit, sel otot polos dan lain-lain. Mediator hasil gen tersebut adalah leukotriena, PG, *platelet-activating factor* dan NO yang sangat penting dalam proses peradangan (Dinarello, 1996).

Fungsi ekspresi reseptor dari IL-1 adalah peran IL-1 dalam meningkatkan jumlah dan ikatan terhadap reseptor sitokin, reseptor non sitokin dan *adhesion molecule*, misalnya meningkatkan reseptor permukaan C3b pada neutrofil, Fc reseptor pada makrofag, mikroglia dan lain-lain. IL-1 akan meningkatkan ekspresi *adhesion molecule* pada sel endotel (Dinarello, 1996).

Melalui ekspresi gen dan reseptor, IL-1 akan mengaktifasi berbagai sel dan jaringan sehingga menimbulkan efek biologis peradangan. Efek ini bisa menimbulkan efek sistemik, respons imunologis, efek pada kultur sel dan jaringan serta efek lokal. Lihat Tabel 2.3.

Efek sistemik dari IL-1 dalam fungsi mekanisme pertahanan diri adalah berkaitan dengan berbagai organ seperti otak, liver dan sumsum tulang. Gejala febris adalah akibat induksi PGE2 di otak oleh IL-1. Terjadi peningkatan sintesa APP di liver secara langsung maupun secara tidak langsung melalui *hepatocyte-stimulating factor*. Pada sumsum tulang, secara langsung atau tidak langsung IL-1 menyebabkan peningkatan proses hematopoiesis sehingga terjadi leukositosis dan trombositosis. Pada sistem eritrosit terjadi hambatan eritropoiesis, sehingga menimbulkan anemia (*anaemia on chronic disease*) yang disebabkan oleh IL-1 maupun oleh TNF. Kedua sitokin ini juga menyebabkan peningkatan pemakaian energi istirahat, *cachexia* dan penurunan nafsu makan sehingga menyebabkan penurunan berat badan (Lotz, 2001).

Dalam respons imunologis dan peradangan, IL-1 merupakan *co-stimulatory molecule* dalam aktivasi sel limfosit T dan mempunyai peran sinergis dengan IL-6 dan IL-2 dalam menstimulasi proliferasi sel T. IL-1 juga mempunyai peran meningkatkan proliferasi sel limfosit B dalam reaksi terhadap antigen atau antibodi (Lotz, 2001).

Pada sel neutrofil, IL-1 merangsang degranulasi sel, memproduksi PGE2 dan POR dan sitokin lainnya. IL-1 juga meningkatkan efek *priming* dari neutrofil dalam reaksi terhadap mediator lainnya. Dalam reaksi peradangan fase awal, IL-1 berperan mengaktifkan sel endotel dengan menginduksi reseptor *adhesion molecule* pembuluh darah (Lotz, 2001).

Tabel 2.3 Efek Biologis IL-1 (Dinarello, 1996)

Efek sistemik	<p>Febris, peningkatan <i>slow wave sleep</i>, depresi, anoreksia Hipotensi, <i>myocardial suppression</i>, takhikardia, <i>lactic acidosis</i> Peningkatan NO dalam sirkulasi, <i>hypoaminoacidemia</i> Hiperinsulinemia, hiperglisemia, hipoglisemia Stimulasi <i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i> Pengeluaran <i>hypothalamic monoamines</i> dan neuropeptid Neutrofilia, peningkatan selularitas sumsum tulang dan trombosit Peningkatan sintesa APP Hypoferemia, hypozincemia, peningkatan ekresi natrium Hiperlipidemia, peningkatan pemecahan protein otot Hipoalbuminemia, penurunan metabolisme obat Peningkatan metastase Peningkatan resistensi terhadap infeksi non spesifik Gangguan pendengaran pada bayi akibat terapi IL-1 pada ibu</p>
Respons imunologis	<p>Peningkatan produksi antibodi (efek adjuvan) Peningkatan produksi limfokin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10 dan IL-12) Peningkatan reseptor IL-2 (β) Pembentukan <i>T-cell clone</i> tipe 2 pada manusia Hambatan toleransi terhadap antigen protein Peningkatan respons mitogenik sel lien terhadap LPS</p>
Efek pada kultur sel dan jaringan	<p>Peningkatan ekspresi ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1 Sitotoksisitas (apoptosis) dari sel β yang memproduksi insulin Hambatan produksi tiroglobulin pada sel tiroid Pemecahan kartilago, pengeluaran Ca dari tulang, Peningkatan pengeluaran AA, prostanoïd dan eikosanoid Peningkatan produksi mukous dan masuknya Cl pada sel usus Peningkatan masuknya Cl (reseptor GABA) pada sinaptosom otak Proliferasi fibroblas, sel otot polos dan sel mesangial Hambatan pertumbuhan folikel rambut Peningkatan produksi kortikosteroid pada kelenjar adrenal Peningkatan ekspresi HIV-1</p>
Efek lokal	<p>Infiltrasi neutrofil pada sendi lutut kelinci Peningkatan pemecahan proteoglikan pada sendi lutut kelinci Menyebabkan uveitis pada injeksi intravitreal Angiogenesis pada <i>anterior chamber</i> dari mata Infiltrasi seluler dan produksi sitokin pada ventrikel otak Infiltrasi neutrofil dan albumin pada paru akibat pemberian intratrakhea.</p>

Pada jaringan ikat, IL-1 menyebabkan pengeluaran berbagai enzim. Enzim protease menyebabkan hambatan sintesa matriks ekstraseluler, sehingga

menyebabkan degradasi jaringan ikat. Pada sel sinovium dan khondrosit, terjadi peningkatan kadar enzim kolagenase dan stromelysin serta peningkatan aktivitas *plasminogen activator*. Pada sel fibroblas, terjadi peningkatan kadar enzim metaloproteinase seperti juga pada kolagen tipe I dan III sehingga menyebabkan hiperplasia jaringan sinovia. Berbeda pada tulang rawan, IL-1 menyebabkan hambatan proliferasi sel khondrosit, produksi matriks ekstrasel, kolagen tipe II dan *aggrekan*. Pada tulang seperti dengan sitokin lain (M-CSF, TNF, IL-6), IL-1 mempengaruhi homeostasis tulang dengan menstimulasi resorpsi dan pembentukan tulang oleh osteoklas (Lotz, 2001).

Jadi, efek biologis dan fungsi IL-1 mencerminkan peran langsung dari efektor sel atau peran secara tidak langsung dari berbagai mediator atau sitokin lain yang terinduksi. Peran biologis ini dapat dilihat pada efek peradangan lokal dan efek sistemik serta respons imun yang terjadi. Semua efek IL-1 yang sangat kompleks ini merupakan peran serta dari proses peradangan akut untuk menghindari terjadi kerusakan jaringan akibat kemasukan agen penyebab. Sitokin ini mempunyai rentang antara efek dan toksisitas yang sempit, sehingga peradangan akan tetap berkelanjutan apabila agen penyebab tidak dihilangkan. Proses peradangan akan berlanjut menjadi kronis dan malah akan merusak serta mengganggu fungsi jaringan tersebut (Lotz, 2001):

Pada manusia, pemberian injeksi subkutan IL-1 α atau IL-1 β akan menimbulkan kelainan lokal berupa nyeri lokal, eritema dan pembengkakan. Pada pemberian perinfus terjadi keluhan menggigil dan febris, dimulai 10-30 menit setelah injeksi dan mencapai puncak setelah 1,5 sampai 3 jam

berikutnya Pada beberapa kasus bisa terjadi peningkatan tekanan darah dan denyut jantung (Dinarello, 1996).

Secara fisiologis, aktivitas smokin dan kadar dalam darah sangat pendek, karena terdapat berbagai mekanisme guna mencegah efek patogenik dari sitokin apabila berlangsung berkepanjangan. Mekanisme tersebut antar lain disebabkan karena terjadi ekspresi sitokin pada reseptor bersifat sejenak dan pengeluaran sitokin antagonis yang menghambat efek biologisnya (Lotz, 2001).

Penurunan produksi IL-1 dapat disebabkan karena pengeluaran berbagai mediator yang melawan efek peradangan, misalnya terbentuknya sitokin antagonis atau karena pemakaian obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi tersebut antara lain kortikosteroid, *lipooxygenase inhibitor*, *COX-inhibitor* dan hambatan oleh makanan *ω -3 fatty acid*. Sitokin yang mempunyai efek antagonis terhadap IL-1 antara lain IL-4, IL-10, IL-13, *transforming growth factor- β* , IFN dan IL-1Ra (Dinarello CA, 1996).

Kortikosteroid menghambat transkripsi gen IL-1, TNF dan pada hampir semua sitokin lainnya secara tidak spesifik, serta menghambat pengeluaran IL-1. Pada binatang coba injeksi kortikosteroid menurunkan kadar IL-1 β , TNF dan IL-6 dalam darah tanpa menurunkan kadar IL-1Ra (dikutip : Dinarello CA, 1996).

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dapat menghilangkan peradangan melalui berbagai jalur, yaitu melalui hambatan terhadap lipooksigenase, siklooksigenase dan lain-lain. *LTB₄* yang merupakan hasil dari lipooksigenase dapat menginduksi produksi IL-1 dan TNF. Pemberian inhibitor 5-lipooksigenase yang spesifik tidak mengurangi produksi IL-1 (Dinarello CA, 1996). OAINS yang menghambat siklooksigenase-2 mengurangi produksi IL-1, IL-6 dan IL-8 dan juga

melalui hambatan PGE-2 dapat mengurangi ekspresi IL-1R1 dan respons biologis dari IL-1 (Dinarello CA, 1996).

Pemberian ω -3 fatty acid (omega-3) yang berasal dari minyak ikan akan berikatan dengan membran sel dan berkompetitif terhadap omega-6, sehingga menghasilkan AA yang kurang fungsional. Keadaan ini menyebabkan jalur siklooksigenase dan lipooksigenase tidak menghasilkan PGE2 dan LTB4 tetapi menghasilkan PGE3 dan LTB5, yang akan mengubah produksi sitokin peradangan. Pada studi kontrol didapatkan terjadi penurunan sampai 50-60% produksi IL-1, IL-6 dan TNF pada PBMC yang diberikan diet omega-3 dibandingkan pada waktu sebelum pemberian diet tersebut (dikutip : Dinarello CA, 1996).

Sitokin IL-4, IL-10 dan IL-13 yang termasuk grup sitokin T-helper2 (Th2) berperan pada pertumbuhan sel limfosit. Sitokin ini yang menyebabkan ekspansi sel B dalam pembentukan antibodi (imunitas spesifik humoral) dan menghambat produksi sitokin Th1 (imunitas spesifik seluler). *Transforming growth factor- β* (TGF- β), walaupun menghambat proliferasi sel limfosit, namun dapat juga menyebabkan pertumbuhan sel ruang dan fibroblas. Sitokin IL-4, IL-10, IL-13 dan TGF- β dapat menghambat ekspresi gen IL-1 dan TNF, namun sitokin IL-4 dan IL-13 juga dapat menghambat produksi IL-1 dan TNF juga meningkatkan produksi IL-1Ra (Dinarello, 1996). IFN dalam berbagai keadaan klinis dianggap berefek sebagai anti radang. Pada awal penelitian IFN γ didapatkan menghambat produksi IL-1R dan IL-1 yang induksi oleh PGE2 pada sel monosit manusia (Dinarello, 1996).

Jadi, IL-1 merupakan sitokin yang berperan luas dalam proses peradangan, dengan ruang lingkup antara kegunaan klinis dan toksisitas sangat sempit. Untuk maksud tersebut, produksi IL-1 terutama IL-1 β telah diatur dengan ketat, dan secara alamiah telah dibentuk cara khusus untuk mengurangi peran sitokin ini dalam proses penyakit, juga dapat dikurangi dengan pemberian berbagai jenis obat (Dinarello, 1996).

2.6 Peran IL-1Ra dalam peradangan

Sitokin IL-1 merupakan sitokin proinflamasi yang akan menyebabkan proses peradangan, kerusakan jaringan dan dalam beberapa kasus menyebabkan syok dan kematian. Secara alamiah tubuh membentuk berbagai bahan antiinflamasi seperti pembentukan *neutralizing antibody*, *soluble receptor*, sitokin antiinflamasi dan lain-lain. Sitokin antiinflamasi adalah sekumpulan *immunoregulatory molecule* yang dapat mengontrol reaksi sitokin proinflamasi. Sitokin antiinflamasi utama antara lain adalah sitokin *IL-1 receptor antagonist* (IL-1Ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 dan IL-13 (Dinarello, 2000b; Opal & DePalo, 2000).

Secara alamiah dalam proses peradangan, produksi IL-1 akan segera menstimulasi produksi sitokin antiinflamasi IL-1Ra. Keseimbangan produksi sitokin inflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra akan mempunyai peran penting dalam proses peradangan selanjutnya (Lotz, 2001). Pada penelitian *in vivo*, stimulasi neutrofil dengan virus Epstein Barr menyebabkan peningkatan ekspresi gen dan produksi protein untuk IL-1 dan IL-1Ra secara bersamaan. Didapatkan 320 dan 610 kali lebih banyak IL-1Ra dibandingkan dengan IL-1 α

dan IL-1 β . Peningkatan IL-1Ra ini diduga sebagai reaksi pertahanan dari virus untuk mengantisipasi sistem imun tubuh (Roberge *et al.* 1996).

Sitokin antiinflamasi IL-1Ra dapat dalam bentuk intra sel (*intracellular isoform*) dan bentuk yang disekresikan keluar sel (*secreted isoform*). Bentuk *intracellular isoform* (icIL-1Ra) terdiri dari icIL-1Ra1, icIL-1Ra2 dan icIL-1Ra3. Bentuk icIL-1Ra1 terdapat pada *keratinocyte* dan sel epitel, icIL-1Ra2 terdapat pada neutrofil, fibroblast, *keratinocyte* dan *myelomonocytic cell* serta icIL-1Ra3 terdapat pada sel hepar, neutrofil, monosit dan makrofag. Semua bentuk ini terdapat di dalam sel. kecuali icIL-1Ra1 pada *keratinocyte* bisa keluar dari sel karena beberapa keadaan. Fungsi biologis icIL-1Ra diduga mengadakan hambatan terhadap ikatan IL-1 α dengan DNA inti sel, sehingga menghambat fungsi ekspresi gen sel tersebut (Dinarello, 1996; Arend, 2000).

Fungsi biologik IL-1Ra bentuk *secreted isoform* (sIL-1Ra) adalah mengadakan ikatan secara kompetitif pada reseptor IL-1 yaitu dengan menempati reseptor IL-1R1 sehingga menghilangkan efek biologis dari IL-1 β . Jadi, fungsi sIL-1Ra adalah menghambat efek biologis IL-1 dalam proses peradangan atau bersifat sebagai sitokin antiinflamasi.

Telah dilaporkan pada berbagai penyakit efek IL-1Ra berhubungan dengan beratnya penyakit seperti pada penyakit karena peradangan, infeksi paru akut maupun kronis, disfungsi metabolik otoimun, penyakit karena proses imun dan keganasan (Dinarello, 1996). Pada penyakit dengan peradangan lokal, jelas didapat terjadi penurunan jumlah infiltrasi neutrofil ke daerah radang. Keadaan ini akibat peran IL-1Ra menyebabkan hambatan efek IL-1 untuk merangsang

produksi IL-8 (faktor kemotaktik untuk neutrofil) dan sitokin lainnya. Efek IL-1Ra lainnya pada peradangan lokal dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Pada berbagai penyakit, pemeriksaan IL-1Ra pada cairan tubuh adalah bentuk sIL-1Ra dan sering diperiksa dengan IL-1 β . Pada orang coba normal yang diinjeksi dengan endotoksin E. Coli dosis rendah memperlihatkan peningkatan bermakna kadar IL-1Ra dibandingkan kadar awal selama lebih dari 24 jam. Peningkatan kadar IL-1Ra ini dapat mencapai 6000-7000pg/mL atau sampai 100 kali dari peningkatan kadar IL-1 (70-80pg/mL). Keadaan ini juga terlihat pada keadaan syok septik, artritis reumatoid tipe juvenil dan peradangan usus besar, didapatkan peningkatan kadar IL-1Ra sebanding dengan beratnya penyakit. Pada penderita dengan kebakaran, peningkatan kadar IL-1Ra sebanding dengan luasnya permukaan kulit yang terbakar dan kadar tertinggi didapatkan pada kasus yang fatal. Dalam proses peradangan didapatkan peningkatan kadar IL-1Ra lebih tinggi (10-100 kali) dari peningkatan kadar IL-1 β , terutama pada penyakit infeksi, peradangan atau penyakit otoimun. Pada beberapa keadaan rasio ini lebih rendah (dikutip : Dinarello, 1996).

Penelitian pada penderita artritis Lyme akut, ternyata didapatkan peradangan sendi menjadi lebih singkat apabila kadar IL-1 Ra tinggi dan sebaliknya apabila kadar IL-1Ra rendah maka peradangan sendi akan berlangsung lebih lama (dikutip : Dinarello, 1996).

Jabel 2.4 Efek IL-1Ra dalam proses peradangan lokal pada berbagai penyakit (Dinarello, 1996)

No	Efek
1	Menurunkan akumulasi neutrofil pada peritonitis miceit
2	Pengurangan infiltrasi neutrofil, produksi eikosanoid dan nekrosis jaringan pada kolitis keinci yang diinduksi oleh kompleks imun.
3	Pengurangan infiltrasi neutrofil pada enterokolitis tikus
4	Pengurangan <i>intestinal secretory diarrhea</i> akibat endotoksin pada miceit
5	Penurunan iskemia dan kerusakan otak akibat eksitotoksik pada tikus
6	Pengurangan jumlah nekrose sel neuron pada oklusi arteri serebral
7	Hambatan terjadi glaukoma akibat permanganat pada tikus
8	Hambatan infiltrasi neutrofil pada sendi akibat diinduksi LPS
9	Pengurangan <i>synovitis</i> dan kehilangan proteoglikan tulang rawan akibat diinduksi IL-1
10	Penurunan akumulasi neutrofil miokard setelah penjepitan arteri koroner pada anjing
11	Penurunan peradangan dan mortalitas pada pankreatitis
12	Penurunan peradangan hati setelah syok karena perdarahan.

Keseimbangan antara sitokin inflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra merupakan keadaan yang penting dalam pencegahan untuk berlanjunya proses peradangan dalam berbagai penyakit (Arend & Guthridge, 2000). Maka IL-1 sebagai sitokin inflamasi merupakan target dalam pengobatan untuk peradangan sendi, terutama pada artritis yang bersifat destruktif. Pemakaian IL-1Ra sebagai sitokin antagonis terhadap IL-1 mulai dicoba sebagai pengobatan (Van den Berg, 2000).

IL-1Ra telah dicoba digunakan pada uji klinis pada penyakit syok septik, artritis reumatoid dan lain-lain (Dinarello, 1996). Pada penelitian uji *double-blind*

placebo control trial penderita artritis reumatoid, ternyata didapatkan penderita yang diberikan injeksi IL-1Ra subkutan dosis sekali 6 mg/kg menunjukkan penurunan jumlah pembengkakan sendi dengan p kurang 0,05. Pemberian dosis 4 mg/kg selama 7 hari telah menimbulkan penurunan jumlah pembengkakan sendi, ESR dan CRP dengan rerata kadar IL-1Ra adalah 660 ± 240 ng/mL (dikutip dari Dimarelto, 1996).

2.7 Peran IL-1 dan IL-1Ra pada artritis pirai

Interleukin-1 merupakan sitokin berperan dalam peradangan akut maupun kronis yang menyebabkan kerusakan sel parenkim dan jaringan ekstrasel serta menimbulkan gangguan fungsi jaringan. Pada binatang coba kelinci telah terbukti injeksi intra artikuler IL-1 menyebabkan leukositosis pada cairan sendi dan terjadi kerusakan tulang rawan setelah satu hari dan menetap sedikitnya 2 minggu pasca injeksi. Injeksi berulang akan menyebabkan kerusakan bertambah dan berlanjut terjadi fibroplasia dan resorpsi tulang subkondral. Selanjutnya injeksi dengan IL-1Ra dapat mengurangi infiltrasi leukosit dan kerusakan tulang rawan. Penelitian ini menunjukkan peran IL-1 pada peradangan sendi yang dapat menyebabkan artritis (Lotz, 2001).

Pada artritis pirai, kristal urat merupakan agen penyebab dalam proses peradangan sendi. Peradangan pada artritis pirai merupakan peradangan non spesifik dengan melibatkan reaksi kimiawi, reaksi vaskuler dan reaksi seluler seperti pada reaksi peradangan pada umumnya, dengan menghasilkan berbagai mediator kimiawi. Dalam cairan sendi terdapat berbagai mediator kimiawi yang berasal dari sel, antara lain IL-1 dan sitokin lainnya. Diduga kristal urat merangsang aktivasi sel dan menginduksi pengeluaran berbagai mediator tersebut

(Terkeltaub, 2001). Aktivasi oleh urat ini dapat melalui berbagai jalur, antara lain melalui aktivasi komplemen, jalur *coagulation cascade* dan terpenting melalui aktivasi seluler (Walker & Tancone, 1994).

Aktivasi komplemen oleh kristal urat melalui jalur klasik (C1) maupun melalui jalur alternatif menyebabkan pengeluaran sitokin, aktivitas kemotaktik monosit atau neutrofil, anafilaktik dan vasodilatasi. Sitokin yang dihasilkan adalah IL-1 dan TNF akibat aktivasi C5a (Eichenfield & Johnston, 1994)

Aktivasi jalur *coagulation cascade* oleh kristal urat menyebabkan peradangan tanpa menghasilkan IL-1, menyebabkan produksi kalikrein, bradikinin, plasmin dan berbagai mediator peradangan lain (Terkeltaub, 2001)

Peran aktivasi seluler akibat stimulasi kristal urat dalam peradangan pada artritis pirai adalah yang terpenting. Berbagai sel dapat berperan antara lain, sel makrofag, neutrofil, sel sinovial dan sel radang lainnya. Interaksi secara fisis antara kristal urat dengan sel radang menyebabkan pengeluaran berbagai mediator peradangan, seperti sitokin terutama IL-1 dan TNF- α . (Terkeltaub, 2001)

Sitokin IL-1 dan TNF bersama-sama *crystal-induced chemotactic factor* (antara lain IL-8) menyebabkan kemotaktik neutrofil menuju ke jaringan sendi (Chapman *et al.* 1997). Kristal urat yang terikat protein atau IgG akan di fagositosis oleh neutrofil dan kemudian di dalam sel akan dibungkus oleh lisosom (fagolisosom) Interaksi antara lisosom dengan kristal urat menyebabkan membranisis sel neutrofil, sehingga terjadi pengeluaran lisosom ke jaringan sekitar sehingga terjadi peradangan akut pada jaringan sendi. Selama membranalisis juga terjadi pengeluaran berbagai mediator lain seperti IL-1B4,

kinin, POR, *latent collagenase*, kallikrein, PGE₂, 6-ketoPGF₁ dan IL-1 yang memperberat proses peradangan sendi (Kelley *et al.*, 1997; Terkeltaub, 2001).

Bagaimana hubungan IL-1 dengan proses peradangan penyakit pada APA masih belum jelas diketahui. Menurut Dinarello (1996), bahwa telah jelas diketahui hubungan produksi IL-1 pada sel dan dalam cairan tubuh dengan beratnya penyakit pada peradangan secara umum, tetapi relevansi IL-1 dengan penyakitnya masih belum pasti. Keadaan ini bukan hanya untuk IL-1 saja tetapi untuk semua sitokin lainnya. Kadar IL-1 pada suatu penyakit dapat juga digunakan untuk menilai perjalanan penyakit dan efek pengobatannya. Dari data menunjukkan bahwa nilai kadar IL-6 dibandingkan IL-1 merupakan cara terbaik digunakan menilai hubungan peningkatan biologik aktif dari IL-1 dengan beratnya penyakit. Peningkatan kadar IL-6 ini adalah pencerminan akibat induksi IL-1 dan TNF pada berbagai penyakit.

Dalam proses peradangan produksi sitokin proinflamasi IL-1 akan merangsang produksi sitokin antiinflamasi IL-1Ra. Apakah produksi IL-1Ra mencerminkan perjalanan penyakit? Dalam beberapa penelitian peningkatan IL-1Ra dibanding IL-1 mungkin mencerminkan terjadi keadaan patologis. Pada artritis reumatoid dan infeksi HIV peningkatan IL-1Ra mencerminkan proses kompensasi alamiah tubuh akibat peningkatan IL-1 (Dinarello, 1996).

Dalam keadaan normal, IL-1Ra dianggap sudah mencukupi untuk menghambat efek IL-1. Pada keadaan peradangan yang berlanjut menjadi kronis, terjadi kekurangan IL-1Ra untuk mengontrol aktivitas IL-1 (Dinarello, 2000a).

Keseimbangan antara IL-1 dan IL-1Ra adalah penting dalam perjalanan proses peradangan dalam berbagai organ. Apabila keseimbangan IL-1 dengan IL-

IL-1 α meningkat merupakan tanda bahwa proses peradangan dan kerusakan jaringan akan terus berlanjut (Dinarello, 1996; Arend, 2000). Keseimbangan antara IL-1 α dan IL-1 β dalam beberapa jaringan, misalnya pada sendi dan dinding pembuluh darah akan berperan dalam proses peradangan, sehingga perubahan keseimbangan ini digunakan dalam penanganan penyakit peradangan kronis (Arend, 2000).

Peran sitokin antiinflamasi IL-1 α dalam perjalanan proses peradangan pada artritis pirai masih belum diketahui secara pasti. Diduga perbaikan spontan dari APA salah satunya disebabkan oleh terbentuknya sitokin antiinflamasi IL-1 α yang melawan efek sitokin inflamasi IL-1 (Terkeltaub, 2001).

2.8 Penyembuhan spontan artritis pirai akut

Penyembuhan spontan setelah serangan APA walaupun tanpa pengobatan telah lama diketahui oleh para sarjana. Diduga terjadi berbagai respons alamiah yang melawan proses peradangan. Respons alamiah tersebut antara lain, terjadi apoptosis dari neutrofil, takhifilaksis dari mediator peradangan, inaktivasi mediator peradangan, terbentuk mediator antiinflamasi dan pengeluaran kristal urat atau penurunan potensi radang dari kristal urat (Terkeltaub, 2001).

Apoptosis pada neutrofil dapat terjadi pada daerah radang karena peran TNF- α atau mediator lain. Inaktivasi dari mediator, misalnya *omega-oxidation* dari LTB-4 dapat menyebabkan inaktivasi dari IL-1 β , subtan P, C5a dan mediator lainnya. Takhifilaksis dapat terjadi karena berkurangnya peran mediator dan terjadi *cross desensitasi* kemokin terhadap leukosit. Terjadi perubahan keseimbangan mediator proinflamasi dan mediator antiinflamasi, misalnya

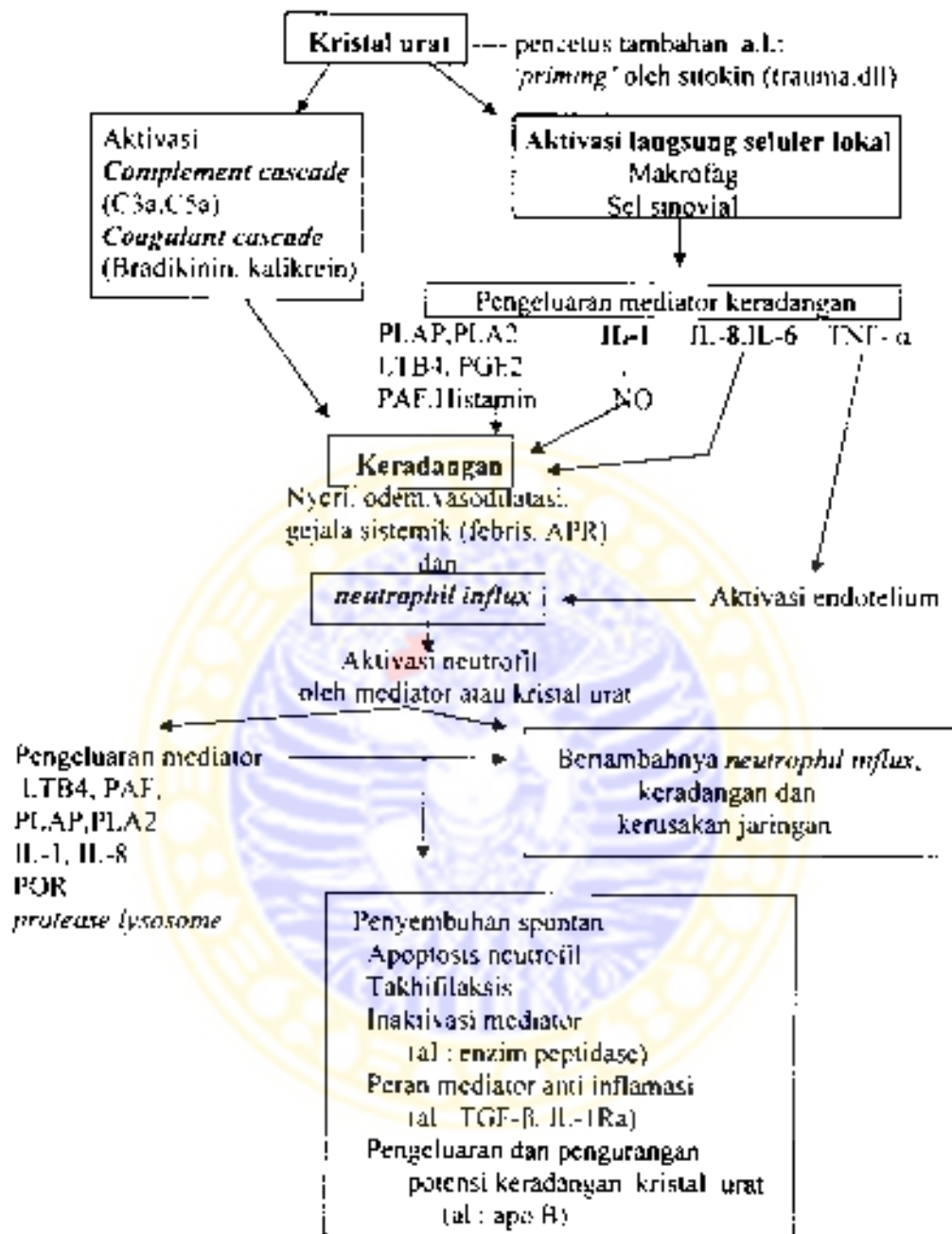
terhentuknya IL-1Ra. Terbentuk *apolipoprotein-B* (apoB) atau apoE dan materi lain yang dikeluarkan akibat lisisnya neutrofil diduga dapat menggantikan IgG pada kristal urat sehingga tidak menimbulkan aktivasi sel radang (Ortiz-Bravo *et al.*, 1993; Kelley *et al.*, 1997; Terkeltaub, 2001).

Perubahan keseimbangan antara mediator proinflamasi dan mediator antiinflamasi disebabkan oleh berbagai mekanisme. Pertama, terjadi produksi PGE yang menyebabkan hambatan produksi IL-1 dan TNF- β . Kedua, terjadi produksi IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi akan melawan efek inflamasi dari sitokin IL-1. Ketiga, produksi GF- β oleh sel monosit aktif atau sel lain akan mengurangi peradangan akut melalui pengurangan ekspresi reseptor IL-1 dan menghambat respons sel terhadap IL-1. Keempat, produksi sitokin IL-6 dapat menghambat pengeluaran TNF- β dan IL-1 yang berperan menghasilkan hormon ACTH yang merangsang pengeluaran hormon glukokortikoid adrenal. Kelima, terjadi pelepasan *soluble Fc* dan *TNF- β receptor* akibat aktivasi neutrofil yang akan menghambat fagositosis dan *priming* neutrofil (Terkeltaub, 2001).

Penurunan kadar AU darah diduga karena terjadi peningkatan ekresi AU melalui ginjal akibat proses peradangan pada APA (Urano *et al.*, 2002)

Jadi, terjadi berbagai proses pengeluaran berbagai mediator yang dapat menekan efek peradangan, terutama peran IL-1Ra. Sitokin IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi secara fisiologis akan dibentuk bersamaan dengan pengeluaran sebagai respons dari produksi sitokin inflamasi IL-1, guna mencegah kerusakan akibat proses peradangan karena kristal urat

Gambar 2.4 Kerangka konseptual patogenesis (pencetus, proses peradangan dan perbaikan spontan) pada artritis pirai (Lerkeltaub, 2001)



Keterangan :
 APR = acute protein respons, C3a = komplemen 3 aktif, C5a = komplemen 5 aktif, IL-1 interleukin-1, IL-1Ra interleukin-1 receptor antagonist, IL-8 = interleukin-8, LTB4 = leukotriena B4, NO = nitric oxide, FOR = produk oksigen radikal, PAF platelete activating factor, PGE2 = prostaglandin E2, PLA2 = phospholipase A2, PLAP = PLA2-activating protein, TNF-α = tumor necrosis factor

2.9 Gambaran patologis artritis pirai

Mekanisme kerusakan sendi pada artritis pirai, akibat penumpukan urat pada jaringan menyebabkan nekrosis lokal, atau pada daerah avaskuler terjadi *foreign-body reaction* dengan proliferasi jaringan ikat. Pada keadaan awal reaksi peradangan ini terjadi penumpukan kristal urat dikelilingi secara radial oleh bentukan menyerupai seperti *beach ball* di bawah sel sinovium. Pada sendi tersebut akan terjadi degenerasi kartilagenous, proliferasi sel sinovium, erosi tulang marginal, dan mungkin terjadi ankilose. Gambaran patologis pada tofus berupa deposit multisentrik dari urat dengan *intercrystalline matrix* bersama-sama dengan *foreign-body reaction* (Becker & Levinson, 2001).

Tempat penunipukan kristal urat tersering adalah pada tulang rawan, tulang epifise, jaringan periantikuler dan pada ginjal. Beberapa organ kadang-kadang bisa juga sebagai tempat penumpukan kristal antara lain liver, lien, otot dan otak. (Becker & Levinson, 2001).

2.10 Gejala klinis artritis pirai

Terdapat tiga stadium klasik dari klinis artritis piari yaitu artritis pirai akut (APA), stadium interkritik dan stadium kronis dengan pembentukan tofus (Kelly & Wortmann, 1997; Becker & Levinson, 2001).

Pada APA, gejala peradangan sendi bisa terjadi sangat akut dan gejala terjadi dalam waktu 8-12 jam pada satu sendi (monoartikuler) yang asimetris. Keluhan utama berupa nyeri, bengkak, hangat, merah pada sendi, dengan gejala sistemik berupa panas, menggigil dan kelelahan. Lokasi sendi spesifik mengenai sendi metatarsofalangeal I atau disebut podagra. Sendi lain juga bisa terkena

apabila proses penyakit berlanjut, yaitu sendi pergelangan kaki, tumit, lutut, pergelangan tangan, jari dan siku. Pada serangan akut sedang, keluhan dapat hilang dalam beberapa jam atau mungkin dalam beberapa hari. Pada serangan akut berat akan membaik dalam beberapa hari sampai beberapa minggu. Berbagai respons fisiologis yang dapat menyebabkan perbaikan klinis walaupun tanpa pengobatan. Perbaikan stadium akut akan masuk ke artritis pirai stadium interkritik (Kelly & Wortmann, 1997; Becker & Levinson, 2001).

Faktor pencetus serangan APA antara lain trauma lokal, diet tinggi purin, kelelahan fisik, tindakan operasi, pemakaian obat diuretika atau terjadi penurunan atau peningkatan kadar AU darah. Penurunan kadar AU darah secara mendadak pada pengobatan dengan allopurinol atau obat urikosurik dapat menyebabkan kekambuhan (Kelly & Wortmann, 1997; Becker & Levinson, 2001)

Stadium interkritik merupakan stadium tanpa keluhan yang terjadi di antara dua serangan APA. Pada stadium ini walaupun secara klinis tidak didapatkan tanda radang akut, namun pada aspirasi sendi dapat juga diketemukan kristal urat yang mencerminkan bahwa proses peradangan tetap berlanjut, walaupun tanpa keluhan klinis. Keadaan ini dapat terjadi satu atau beberapa kali per tahun, atau dapat sampai 10 tahun tanpa serangan akut. Apabila tanpa penanganan yang baik dengan menormalkan kadar AU darah, serangan akut akan terjadi lebih sering dan akan mengenai lebih banyak sendi serta dengan keluhan artritis lebih berat, lebih lama dan sering dengan keluhan febris. Tanpa pengobatan, keadaan ini akan berlanjut menjadi stadium kronis dengan pembentukan tofus (Kelly & Wortmann, 1997; Becker & Levinson, 2001).

Artritis pirai kronis dengan tofus umumnya mengenai banyak sendi (poliartrikuler) dan menimbulkan peradangan kronis dengan kerusakan sendi luas dan deformitas sendi. Sendi yang terkena sering bersifat asimetris dan cenderung mengenai sendi dengan penyebaran mengenai sendi di atasnya. Bentuk tofus didapatkan gambaran khas berupa penumpukan kristal urat yang padat pada jaringan ikat atau pada struktur sendi yang menyebabkan destruksi sendi dan bisa terjadi perubahan degeneratif. Bentuk tofus sering pecah, sulit sembuh dan sering menimbulkan infeksi sekunder. Lokasi tofus yang klasik adalah pada bagian helix dari daun telinga, terlihat berupa bentukan kecil putih. Tempat lain yang sering terdapat bentukan tofus adalah olekranon, bursa prepatela, daerah ulnar lengan bawah, tendon achilles dan jari tangan (Kelly & Wertmann, 1997; Becker & Levinson, 2001)

2.11 Pemeriksaan penunjang diagnosis

Pemeriksaan penunjang yang penting dikerjakan adalah pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologis dan aspirasi cairan sendi. Pemeriksaan laboratorium terutama pemeriksaan darah lengkap untuk melihat peningkatan LED, CRP, leukositosis pada keadaan APA, pemeriksaan kadar AU darah, serum kreatinin dan pemeriksaan urin lengkap. Pemeriksaan darah lengkap pada APA menunjukkan peningkatan kadar jumlah leukosit dan peningkatan LED atau CRP.

Peningkatan LED menunjukkan terjadi peningkatan APR akibat peningkatan kadar fibrinogen, yang merupakan salah satu dari protein APP. Pemeriksaan LED tergantung dari agregasi dan *packed cell volume* dari eritrosit.

Peningkatan LED mencerminkan aktivitas peradangan akut, peningkatan LED secara perlahan-lahan mencapai 2 sampai 3 kali normal setelah beberapa hari peradangan dimulai. Penurunan LED terjadi lambat setelah proses peradangan, karena waktu paruh dari fibrinogen lama. Keadaan ini berbeda dengan CRP, terjadi penurunan kadar CRP apabila peradangan telah menghilang (Banks *et al.*, 1998; Volanakis, 2001).

CRP merupakan reaktan fase akut utama yang diproduksi oleh sel hati akan meningkat pada peradangan akut akibat terbentuk IL-6 dalam plasma. Kadar CRP mempunyai peran klinis sebagai reaktan fase akut. Dengan waktu paruh sekitar 19 jam, kadar CRP stabil dalam waktu lama tanpa terjadi stimulasi peradangan akut baru, dengan demikian mengukur aktivitas peningkatan aktivitas peradangan jangka panjang (Kaniati, 2000). Kadar CRP meningkat dalam beberapa jam setelah proses peradangan dimulai dan mencapai puncak dalam 24 sampai 72 jam dan kembali ke kadar normal sesuai dengan perbaikan peradangan. CRP dapat digunakan sebagai tanda akurat menyatakan aktivitas penyakit dan berperan dalam penanganan dan menilai perjalanan penyakit reumatik (Volanakis, 2001). Pada peradangan akut dan infeksi bakteri sedang dapat terjadi peningkatan CRP mencapai 40-200mg/l, sedangkan pada infeksi bakteri berat bisa menimbulkan peningkatan sampai 300mg/l. Untuk memantau peradangan kronis yang terbaik adalah pemeriksaan LED, mengingat CRP cepat menurun apabila peradangan telah membaik (Banks *et al.*, 1998). Pada penyakit artritis pirai kadar CRP berkorelasi dengan jumlah sendi yang terserang, temperatur dan peningkatan LED. CRP akan menurun setelah pengobatan sesuai dengan keadaan klinis (Volanakis, 2001). Pada APA bisa terjadi peningkatan

kadar CRP sampai 100mg/l walaupun tidak dengan proses infeksi (Banks *et al.* 1998). CRP juga tidak diragukan lagi berperan dalam proses peradangan selanjutnya. CRP juga diduga dapat menginduksi produksi IL-1. Efek CRP pada peradangan diduga masih mendua tergantung target organ. Pada sel monosit darah yang diinduksi dengan LPS, CRP bersifat proinflamasi karena menghasilkan IL-1 lebih banyak dari IL-1Ra, sedangkan pada makrofag jaringan CRP menyebabkan efek antiinflamasi (Pue *et al.* 1996).

Peran protektif dalam proses peradangan dari CRP juga diaktivasikan melalui produksi komplemen. Sebagian besar C (C3, C4, C5) yang dibentuk di hati mempunyai kemampuan sebagai APR yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, opsonisasi dan membunuh bakteri (Volanakis, 2001). Komplemen C3 atau C4 dapat digunakan sebagai petanda APR, namun kurang sensitif dan peningkatannya sangat lambat dan pada penyakit karena imunologis malah C3 atau C4 terjadi penurunan karena pemakaian komplemen dalam proses imunologis (Banks *et al.* 1998).

Terjadi peningkatan jumlah leukosit beredar dalam darah yang berasal dari sumsum tulang dan menuju ke daerah radang akibat terbentuk berbagai mediator kemotaktik. Faktor kemotaktik dapat berasal dari plasma, sel termasuk akibat aktivasi komplemen (C5a), metabolit dari metabolisme AA, *low molecular weight peptide* dari sel inang maupun bakteri. Sitokin IL-1 dan TNF- α menyebabkan migrasi leukosit ke daerah radang (Walker & Fantone, 1994).

Pemeriksaan radiologis pada APA sering gambaran dalam batas normal atau hanya didapatkan pembengkakan jaringan lunak. Pada stadium kronis sering didapatkan erosi intra atau periartikular, dikelilingi oleh jaringan sklerotis, dan

penyempitan ruang sendi. Gambaran radiologis pada tufus terlihat sklerosis jaringan lunak yang asimetris (Kelley & Wortmann, 1997).

Pemeriksaan cairan sendi dapat menentukan keadaan peradangan sendi. Cairan sendi mencerminkan adanya proses peradangan sedang sampai berat. Terjadi penurunan kadar leukosit 15000 sampai 20000 sel/mm³, terutama sel neutrofil. Pemeriksaan terpenting adalah mencari kristal urat sebagai diagnosis pasti. Pada pemeriksaan mikroskop lapangan gelap kristal urat terlihat berbentuk runcing (*needle*) atau bentuk *rod shaped*. Pada mikroskop polarisasi kristal urat terlihat bersinar, *birefringent crystal* yang berwarna kuning. Pada stadium akut kristal urat umumnya terdapat intra sel, namun pada stadium interkritik kristal terlihat ekstrasel dan relatif lebih kecil. Pada keadaan dimana terdapat kecurigaan diagnosis banding dengan artritis septik perlu dilakukan pemeriksaan kultur kuman cairan sendi (Edwards, 2001).

2.12 Diagnosis artritis pirai

Diagnosis artritis pirai secara umum dibuat berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis sendi dan pemeriksaan penunjang (Emmerson, 1983; Kelley & Wortmann, 1997). Anamnesis terutama ditujukan untuk mendapatkan riwayat artritis pirai yang spesifik, yaitu terjadi peradangan sendi sangat akut, monoartikuler asimetris dan sering mengenai sendi metatarsofalangeal 1. Dicari juga kelainan di luar sendi akibat hiperurisemia dan faktor penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan fisis untuk mencari peradangan akut pada sendi atau kelainan sekunder akibat hiperurisemia atau penyakit yang menyertainya

Diagnosis pasti APA ditegakkan dengan mendapatkan kristal urat intra seluler pada neutrofil cairan sinovium yang dilihat dengan mikroskop polarisasi. Pada penelitian *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria* dengan pemeriksaan ini didapatkan sensitivitas 84.4% dan spesifitas 100% (Becker & Levinson, 2001). Pada keadaan dimana pemeriksaan tersebut tidak bisa dikerjakan atau hasilnya negatif, dapat dibuat diagnosis berdasarkan perkiraan ada riwayat serangan artritis monoartikuler yang klasik yang diikuti dengan stadium interkritik, terjadi perbaikan klinis dari gejala sinovitis dengan pengobatan kolkhisin dan terdapat hiperurisemia. Kriteria perbaikan klinis dengan pengobatan kolkhisin terjadi sedikitnya dalam 48 jam dan tidak kambuh sedikitnya dalam 7 hari. Tanpa pengobatanpun sering serangan akut APA dapat membaik, karena berbagai proses fisiologis yang mengurangi proses peradangan sendi (Becker & Levinson, 2001)

Menurut *The American College of Rheumatology (ACR), Sub Committee on Classification Criteria Gout* (1977), kriteria diagnosis APA adalah sebagai berikut (Klippel, 2001) :

1. Terdapat kristal MSU pada cairan sendi dan atau
2. Terdapat kristal MSU pada tofus yang secara kimiawi atau secara mikroskop cahaya dengan polarisasi dan atau
3. Memenuhi paling sedikit 6 butir dari 12 kriteria di bawah ini :
 1. peradangan memuncak dalam sehari
 2. serangan artritis akut lebih dari satu kali
 3. artritis monoartikuler

- 4 kemerahan sekitar sendi
- 5 nyeri atau pembengkakan sendi metatarso-falangeal
6. serangan sendi metatarso-falangeal I unilateral
7. serangan sendi tarsal unilateral
- 8 dugaan terdapat tofus
- 9 hiperurisemia
10. foto sendi terlihat pembengkakan asimetris
11. foto sendi terlihat kista subkortikal tanpa erosi
12. kultur cairan sendi tanpa pertumbuhan kuman.

2.13 Penanganan artritis pirai

Secara umum penanganan artritis pirai adalah dengan memberikan edukasi, program diet, istirahat sendi, fisioterapi dan penanganan medisinal. Penanganan perlu dilakukan secara dini agar tidak sampai terjadi kerusakan sendi dan terjadi komplikasi pada ginjal.

Edukasi adalah dengan memberikan pengertian pada penderita bahwa kadar AU perlu dinormalkan, walaupun tidak menimbulkan serangan akut. Hindari faktor pencetus seperti diet tinggi purin, trauma lokal pada sendi, kelelahan, pasca operasi, pemakaian obat diuretika, keadaan yang menyebabkan penurunan atau peningkatan kadar AU darah secara mendadak.

Program diet, adalah dengan memberikan anjuran tentang diet rendah purin, banyak minum air putih dan program penurunan berat badan pada penderita gemuk. Program diet ini dilakukan seumur hidup, walaupun kadar AU darah telah normal. Istirahat sendi diperlukan pada keadaan serangan akut dan

dilanjutkan dengan fisioterapi dan latihan sendi secara teratur, guna menghindari ankilosa sendi.

Tujuan utama pengobatan pada APA adalah menghilangkan secepat mungkin keluhan nyeri dan peradangan sendi dengan penanganan medisinal. Penanganan medisinal pada APA berbeda pada stadium interkritik dan stadium kronis (Emerson, 1996; Telketaub, 2001).

2.13.1 Pengobatan artritis pirai akut

Tujuan utama pengobatan APA adalah menghilangkan keluhan nyeri sendi dan peradangan sendi dengan berbagai pilihan obat, antara lain kolkhisin, obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan kortikosteroid atau hormon adreno kortikotropin. Apabila kolkhisin dan OAINS tidak efektif atau merupakan kontraindikasi maka digunakan obat kortikosteroid. (Emerson, 1996; Telketaub, 2001).

Obat penurun AU allopurinol atau obat urikosurik tidak boleh diberikan pada stadium akut, karena akan terjadi penurunan kadar AU darah secara cepat yang menyebabkann keadaan bertambah berat. Pada penderita yang telah rutin mendapatkan obat penurun AU sebaiknya tetap diberikan (Bridges, 2001; Telketaub, 2003)

2.13.1.1 Kolkhisin

Kolkhisin merupakan ekstrak pohon *colchicum autumnale*, yang berefek sebagai kartartik dan digunakan sebagai pengobatan pirai sejak 600 SM. Kolkhisin merupakan obat yang efektif dan relatif spesifik untuk pengobatan

APA dan merupakan obat pilihan yang telah lama digunakan (Agudelo & Wise, 2001). Perlu diperhatikan efek samping yang terjadi (Robert *et al.*, 1987).

Efek utama kolkhisin adalah menghambat fungsi neutrofil yaitu dengan menghambat khemotaksis, fagositosis, adhesi dan pengeluaran berbagai mediator. Kolkhisin menyebabkan peningkatan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang menyebabkan penekanan fungsi adhesi dan kemotaksis neutrofil. Kolkhisin akan menekan aktivitas mikrotubuli dalam mengoptimalkan aktivitas *5 lipooksigenase*, yang penting dalam metabolisme AA. Hambatan aktivitas mikrotubuli juga menyebabkan gangguan motilitas leukosit, sehingga menyebabkan hambatan khemotaksis, fagositosis dan perlekatan sel leukosit. Kolkhisin juga menghambat induksi kristal urat terhadap aktivitas tirosin kinase neutrofil, sehingga terjadi hambatan pada enzim PLA₂ dan produksi LTB₄. Kolkhisin juga menghambat pengeluaran mediator IL-1 dan IL-8, menghambat proses migrasi dan fagositosis neutrofil. Efek lain dari kolkhisin adalah menghambat reseptor atau respons TNF pada makrofag dan endotel, serta menghambat pengeluaran histamin dari sel mast (Terkeltaub, 2001).

Dosis standar untuk pengobatan APA adalah peroral 0,5-0,6 mg per jam, sampai terjadi perbaikan klinis atau terjadi efek samping atau telah tercapai dosis maksimal yaitu 6 mg dalam 12 jam pada orang normal (Terkeltaub, 2001). Pada usia lanjut atau terdapat insufisiensi ginjal perlu diberikan dosis lebih rendah karena sering menimbulkan efek toksik. Dengan cara ini keluhan dan tanda peradangan pada umumnya akan berkurang dalam 12 sampai 24 jam dan keluhan nyeri akan hilang dalam 24 jam (Terkeltaub, 2001; Agudelo & Wise, 2001).

Mengingat efek samping yang bisa terjadi, dapat diberikan dosis alternatif yaitu 0,6 mg peroral dua atau tiga kali sehari dan sering digabung dengan OAINS atau ACTH atau pada orang yang akan mendapatkan obat penurun AU setelah serangan akut (Terkeltaub, 2001; Agudelo & Wise, 2001). Pemakaian perinjeksi memerlukan pengawasan ketat mengingat efek toksis yang terjadi (Robert *et al.*, 1987).

Karena kolkisin dikeluarkan melalui urin dan empedu maka pada pasien dengan oliguri, insufisiensi ginjal (kliren kreatinin kurang dari 10mL/mn), gangguan fungsi hati dan obstruksi empedu harus digunakan pengobatan lain. Pada penderita gagal jantung, depresi sumsum tulang, pemakaian obat khemoterapi dan infeksi berat akan cenderung menimbulkan efek toksis. Pada keadaan ini perlu penurunan dosis atau diberikan pengobatan dengan obat lain. Pada usia lanjut perlu penurunan dosis sampai 50% (Terkeltaub, 2001).

Manifestasi gejala keracunan kolkhisin pada pemberian oral tersering berupa keluhan gastrointestinal. Keluhan jarang berupa neuropati, miopati, alopesia, depresi sumsum tulang, syok dan efek pada produksi dan gangguan fungsi sperma yang masih kontroversi. Keluhan gastrointestinal berupa kram perut, mencret, mual dan muntah. Manifestasi keracunan akibat pemakaian intravena adalah depresi sumsum tulang, selulitis, alopesia, gejala gastrointestinal, neuropati perifer, miopati dan syok (Emmerson, 1996; Terkeltaub, 2001).

2.13.1.2 Obat antiinflamasi non steroid

Peran OAINS sebagai obat antiinflamasi disebabkan karena efek hambatan pada jalur COX dan jalur LO dalam metabolisme AA. Asam salisilat atau aspirin

merupakan obat yang pertama sebagai OAINS, dikatakan menghambat siklooksigenase melalui hambatan kedua isoenzim COX-1 dan COX-2 (Pentose & Auisten, 1997).

Secara umum OAINS dikatakan dapat memodulasi berbagai peran dalam proses peradangan, antara lain menghambat produksi PG melalui jalur COX (*COX inhibitor*), sintesis LT melalui jalur LO (*LO inhibitor*), produksi radikal bebas, *superoxide scavenging*, pengeluaran enzim lisosom, agregasi dan adhesi neutrofil, fungsi limfosit, produksi faktor reumatoid, metabolisme tulang rawan, aktivitas membran sel, meliputi enzim (*NADPH oxidase, phospholipase C*), *transmembrane anion transport, uptake dari precursor prostanoid* (Brooks, 1998).

OAINS juga berefek sebagai analgetik dan antipiretik. Efek analgetik dari OAINS adalah karena hambatan terhadap PGE₂. Pada daerah radang, PGE₂ meningkatkan respons nyeri (*hiperalgesia*) dengan cara meningkatkan sensitivitas nyeri pada reseptor saraf. Efek antipiretik dari OAINS juga akibat hambatan pada PGE₂. Pada binatang percobaan terjadi peningkatan PGE pada cairan serebral pada kelinci yang menderita demam akibat diberikan *endogenous pyrogen* atau endotoksin. Efek lain dari aspirin dan OAINS lain adalah dapat menghambat siklooksigenase trombosit sehingga menyebabkan hambatan produksi tromboksan, dengan akibat terjadi penurunan agregasi trombosit oleh berbagai stimuli (Clemets & Paulus, 1997).

Berbagai jenis OAINS dapat digunakan pada APA atau sebagai pencegahan dalam dosis rendah. Perlu hati-hati pemakaiannya pada usia lanjut, insuf renal atau keadaan dehidrasi. Obat OAINS yang sering digunakan adalah indometasin, dengan dosis 150-200mg/hari selama 2-3 hari dan dilanjutkan 75-

100 mg/hari sampai minggu berikutnya atau sampai nyeri atau peradangan berkurang (Terkeltaub, 2001; Agudelo & Wise, 2001). OAINS alternatif lain yang dianjurkan adalah naproxen atau sulindac (Terkeltaub, 2003).

Efek samping OAINS utama adalah pada saluran cerna, juga bisa mengenai ginjal dan jantung. Isoenzim COX-1 sebagai enzim *constitutive* (sebagai *house keeping*) pada lambung penting untuk menghasilkan PG yang berguna mempertahankan ketahanan mukosa lambung. OAINS jenis *non specific COX inhibitor* di samping menghambat COX-2 juga menghambat COX-1 yang menyebabkan efek samping pada lambung. Pada lambung menyebabkan kelainan berupa perdarahan subepitel, erosi atau ulkus (Wolf *et al*, 1999). Diharapkan obat baru jenis menghambat COX-2 saja (*specific COX-2 inhibitor*) dapat mengurangi efek samping pada lambung. Data pemakaian OAINS jenis *specific COX-2 inhibitor* pada APA belum ada, apakah lebih efektif dan efek sampingnya lebih rendah dari OAINS jenis *non specific* (Terkeltaub, 2001). Penelitian Schumacher dkk (2002) mencoba etoricoxib jenis OAINS *specific COX-2 inhibitor* dengan dosis 150 mg sekali sehari pada penderita APA mendapatkan hasil efektif dibandingkan dengan pemakaian indometasin dosis 50 mg tiga kali sehari .

2.13.2 Pengobatan artritis pirai stadium interkritik dan stadium kronis

Pada stadium interkritik dan kronis, tujuan pengobatan adalah untuk menurunkan kadar AU darah sampai kadar normal guna mencegah kekambuhan. Penurunan kadar AU darah dilakukan dengan pemberian diet rendah purin dan pemakaian obat allopurinol atau dengan obat urikosurik (Kelley & Worumann, 1997).

Allopurinol adalah obat penghambat enzim *xanthin oxidase*. Pada metabolisme purin, enzim *xanthin oxidase* yang berfungsi sebagai katalisat oksidasi dari hiposantin menjadi santin, selanjutnya santin akan menjadi AU. Obat allopurinol merupakan obat relatif aman untuk menurunkan kadar AU darah, kecuali alergi allopurinol (Kelley & Wortmann, 1997).

Obat urikosurik adalah obat yang meningkatkan ekresi AU melalui urin, dengan mengadakan kompetisi dengan urat melalui *tubular brush border transporter*, yang menyebabkan hambatan reabsorpsi AU pada tubulus. Obat urikosurik antara lain probenesid, sulfipirason, brezobromaron, azanpropason dan asam salisilat dosis tinggi (Becker & Levinson, 2001). Pemakaian obat ini hanya diberikan pada penderita usia kurang 60 tahun, fungsi ginjal normal (kliren kreatinin lebih dari 80 ml/mn), kadar AU urin 24 jam kurang dari 700mg sehari dengan diet biasa dan tidak ada riwayat batu ginjal (Schumacher, 1992)

Pada pemberian obat penurun AU (allopurinol dan urikosurik) sering dikombinasi dengan obat kolchisin dosis rendah untuk mencegah kekambuhan serangan artritis. Diberikan dosis 0,5 sampai 1,8 mg sehari sampai 1-2 bulan setelah serangan akut membaik atau beberapa bulan pada orang yang sering mengalami serangan akut (Agudelo & Wise, 2001).

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

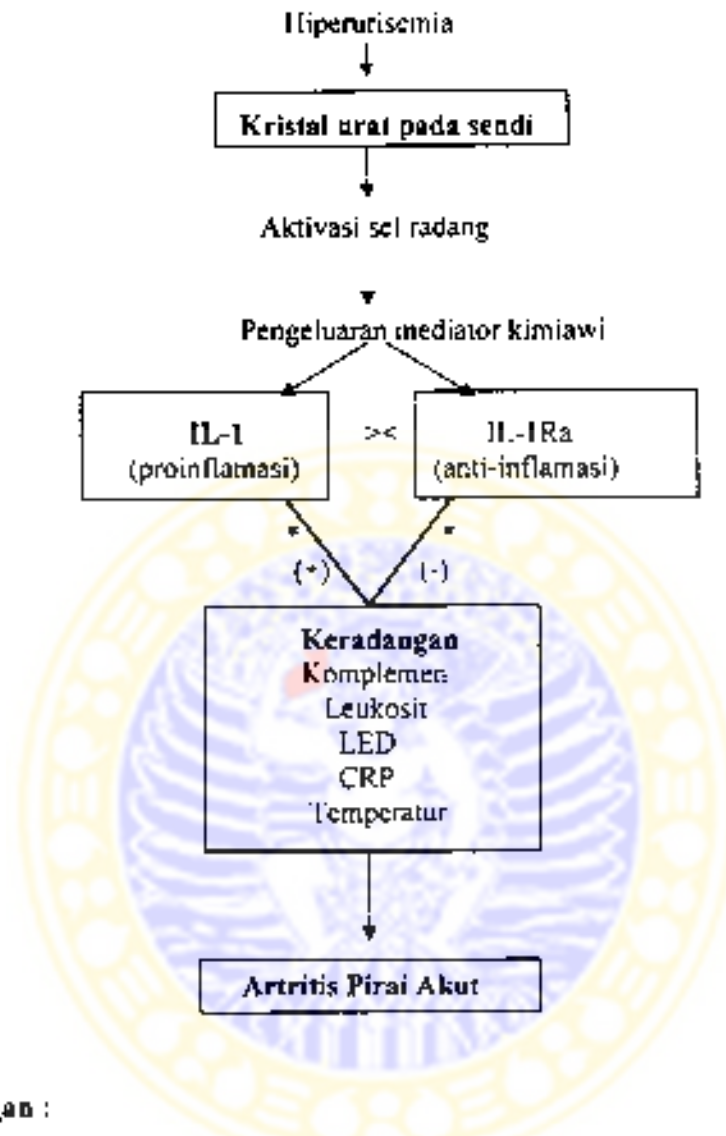
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Dari tinjauan kepustakaan dapat dihuat, peradangan pada APA diaktivasi oleh kristal urat melalui jalur aktivasi seluler, *complement cascade* dan *coagulation cascade*. Terutama melalui jalur aktivasi seluler, sel radang akan menghasilkan berbagai mediator antara lain sitokin. Sitokin ini antara lain IL-1 dan TNF- α . mengaktivasi neutrofil dan pengeluaran berbagai mediator kimiawi sehingga menimbulkan peradangan, kerusakan jaringan lokal dan gejala sistemik. Lihat pada Gambar 2.1 , 2.3 dan 2.4.

IL-1 merupakan mediator mengaktivasi peradangan atau sitokin proinflamasi, sedangkan IL-1Ra adalah sitokin antiinflamasi. Dalam proses peradangan terbentuk juga sitokin IL-1Ra , yaitu sitokin penghambat proses peradangan atau disebut sitokin antiinflamasi. Jadi dalam peradangan pada APA terjadi peningkatan IL-1 maupun IL-1Ra. Dalam proses peradangan selanjutnya, proses peradangan membaik atau menjadi kronis tergantung pada keseimbangan antara IL-1 dan IL-1Ra.

Jadi, IL-1 sebagai sitokin inflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi merupakan mediator kimiawi penting dalam proses peradangan pada APA.

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

**Keterangan :**

* : IL-1 dan IL-1 Ra terbentuk akibat aktivasi sel radang sehingga menyebabkan proses keradangan. Dalam proses keradangan juga akan terbentuk kembali sitokin IL-1 dan IL-1Ra.

(+) : meningkatkan proses keradangan.

(-) : menghambat proses keradangan

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Perubahan proses peradangan tergantung pada keseimbangan kadar IL-1 dan IL-1Ra. Proses peradangan berlanjut maka kadar sitokin proinflamasi IL-1 tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra menjadi normal.
2. Rasio IL-1/IL-1Ra tetap tinggi menyatakan proses peradangan tetap berlanjut.
3. Terdapat hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan petanda peradangan pada APA.



BAB 4 MATERI DAN METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mencari kejelasan hubungan sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra dengan proses peradangan pada APA dan dibandingkan dengan kontrol, maka dilakukan penelitian dengan metode studi *case-control* dan dilanjutkan dengan *follow up study* (Widodo JP.1993 a).

Kelompok kasus adalah penderita APA, yang dibuat berdasarkan kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977)*.

Kelompok kontrol adalah kelompok hiperurisemia asimtomatis yang tidak menderita artritis pirai menurut kriteria *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977)*.

. Dilakukan *matching* dengan usia dan jenis kelamin .

4.2 Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian adalah hiperurisemia yang berobat di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Denpasar dan di praktek swasta dokter Penyakit Dalam di Denpasar.

4.2.2 Sampel

Sampel yang diteliti diambil dari populasi penelitian, terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus adalah penderita APA dari populasi

yang mempunyai kriteria inklusi dan ekklusi. Kelompok kontrol adalah penderita laki-laki dengan hiperurisemia asimtomatis tanpa menunjukkan gejala APA

Kriteria inklusi :

1. Penderita APA sesuai dengan kriteria *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977)*
2. Penderita adalah jenis kelamin laki-laki dan berusia 13 sampai 70 tahun.

Kriteria ekklusi :

1. Menderita kelainan ginjal . Kelainan ginjal diperiksa dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium urin lengkap dan kreatinin serum.
2. Menderita infeksi akut dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik
3. Menolak untuk ikut penelitian.

4.2.3 Besar Sampel

Besar sampel kasus dan kontrol ditentukan dengan rumus untuk studi kasus kontrol berpadanan (Schlessma, 1982), yaitu :

Rumus jumlah sampel untuk kasus kontrol berpadanan (*matched*).

$$m = \frac{[z_{\alpha/2} + z_{\beta}\sqrt{P(1-P)}]^2}{(P-1/2)^2}$$

m = number of discordant pair

$P = R / (1+R)$ $R = \text{Odd ratio}$

$pe = (p_{0q1} - p_{1q0})$

p_0 = an estimate of expected rate of exposure among control

$p_1 = \frac{p_0 \cdot R}{1 + p_0(R-1)}$

$q_0 = 1 - p_0$

$q_1 = 1 - p_1$

$$M = \text{total number of pair} = m/P_e$$

Besar sampel dihitung dengan prasyarat; derajat kepercayaan $\alpha = 0,05$ maka $z_{\alpha} = 1,67$ dan daya 90% atau $\beta = 0,1$ maka $z_{\beta} = 1,282$. Rasio odds (R) penderita artritis pirai adalah 0,98 dan $p_0 = 0,23$ (Raka Putra & Schumacher, 2000). Didapatkan $M = 14,047$, dibulatkan menjadi 14. Jadi jumlah sampel masing-masing kasus dan kontrol 14 orang

4.2.4 Teknik pengambilan sampel

Sampel diambil di poliklinik RSLIP atau ruang praktek dokter Penyakit Dalam swasta yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani Surat Pernyataan setelah membaca Surat persetujuan (*Informed Consent*). Sampel terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol.

4.3 Variabel dan definisi operasional

4.3.1 Variabel

Variabel sebab adalah IL-1 dan IL-1Ra

Variabel akibat adalah petanda peradangan yaitu kadar komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur tubuh.

4.3.2 Definisi Operasional

a. Artritis pirai akut (APA), diagnosis dibuat berdasarkan kriteria menurut *American College of Rheumatology Subcommittee on Diagnostic and Therapeutic Criteria (1977)*. Memenuhi paling sedikit 6 butir dari 12 kriteria di bawah ini :

1. peradangan memuncak dalam sehari

2. serangan artritis akut lebih dari satu kali
3. artritis monoartikuler
4. kemerahan sekitar sendi
5. nyeri atau pembengkakan sendi metatarso-falangeal
6. serangan sendi metatarso-falangeal] unilateral
7. serangan sendi tarsal unilateral
8. dugaan terdapat tofus
9. hiperurisemia
10. foto sendi terlihat pembengkakan asimetris
11. foto sendi terlihat kista subkortikal tanpa erosi
12. kultur cairan sendi tanpa pertumbuhan kuman.

h. Hiperurisemia adalah kadar AU serum pada laki-laki lebih dari 7 mg%

c. Asam urat serum diperiksa dengan metode enzimatik kolorimetrik dan memakai reagen *Uric Acid Colometric Test Human*®. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RSUD Manuaba Denpasar. Nilai normal pada laki-laki adalah 3.4 -7.0 mg/dl.

d. Variabel sebab adalah kadar IL-1 dan IL-1Ra dalam serum.

e. IL-1 dan IL-1Ra dihitung dengan menghitung kadar serum IL-1 β (sIL-1 β) dan serum IL-1Ra (sIL-1Ra) dengan metode ELISA Memakai reagen *Quantikine® HS Human IL-1 β Immunoassay* dan *Quantikine® Human IL-1Ra Immunoassay*. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta. Kadar IL-1 β normal dalam darah adalah 3.9 pg/dl dan kadar IL-1Ra normal dalam darah adalah 106-1152 pg/dl

- f. Rasio IL-1/IL-1Ra adalah perbandingan kadar IL-1 serum dengan kadar IL-1Ra serum.
- g. Variabel akibat adalah petanda peradangan yaitu kadar komplemen, leukosit, LED dan CRP darah serta temperatur tubuh.
- h. Komplemen dihitung adalah kadar komplemen jenis C3. Prinsip pemeriksaan adalah sampel direaksikan dengan bufer yang mengandung antibodi spesifik untuk manusia (β 1 c-globulin, properdin factor A) menghasilkan cairan keruh yang sebanding dengan kadar C3. Memakai reagen *Randox Complement C3 immunoturbidimetric assay for serum complement C3 Hitachi 717*. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta. Nilai normal tergantung usia. Usia 12-19 tahun nilai normal adalah 85-160 mg/dl, usia 20-29 tahun adalah 82-160 mg/dl, usia 30-39 tahun adalah 84-160 mg/dl dan usia 40-70 tahun adalah 90-170 mg/dl.
- i. Leukosit dihitung dengan cara menghitung dengan manual dalam kamar hitung. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RSU Manuaba Denpasar. Nilai normal adalah 4.000 -11.000/cmm.
- j. Kadar LED darah dihitung dengan memakai tabung Wertestern pada jam 1. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RSU Manuaba Denpasar. Nilai normal pada laki-laki adalah 0-10 mm/1jam
- k. Kadar CRP darah dihitung. Hs-CRP (*high sensitive CRP*) memakai metode *immunometric assay* dengan reagen *Hs CRP Immulite®*. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta. Nilai normal adalah kurang dari 11 mg/dl

- l. Temperatur tubuh, diperiksa dengan termometer pada axila dengan ukuran derajat Celcius ($^{\circ}\text{C}$).
- m. Perjalanan proses peradangan adalah perubahan variabel peradangan mulai dari sebelum pengobatan (prauji) sampai 7 hari setelah pengobatan (pascauji).

4.4 Bahan penelitian

Bahan penelitian ini adalah darah yang diambil melalui vena kubiti sebanyak 10 cc. Dilakukan pemeriksaan leukosit dan E.D. 8 cc darah dilakukan pemusingan 500 rpm setelah didiamkan 10 menit untuk mendapatkan 4 cc serum. Serum dibagi dua, yaitu 2 cc serum pertama dilakukan pemeriksaan AU dan kreatinin serum di Laboratorium RSUD Manuaba Denpasar dan 2 cc serum kedua dikirim dan dikumpulkan di Laboratorium Prodia Denpasar untuk pemeriksaan IL-1, IL-1Ra, komplemen dan CRP di Laboratorium Penelitian Prodia Jakarta. Darah diambil dua kali yaitu pada awal pemeriksaan (prauji) dan 7 hari setelah pemeriksaan awal (pascauji).

4.5 Instrumen penelitian

Alat-alat dan bahan kimia untuk penelitian ini meliputi -

1. Kuesioner untuk pengumpulan data
2. Alat untuk pengambilan darah vena
4. Alat untuk pemeriksaan IL-1 dan IL-1Ra digunakan alat Reader 530 dan memakai metode *Enzyme Immuno Assay* (E.I.SA).

4.6 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan adalah di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Denpasar dan tempat praktek swasta dokter spesialis Penyakit Dalam di Denpasar pada tanggal 1 Februari 2002 sampai tanggal 31 Mei 2002.

4.7 Prosedur pengambilan dan pengumpulan data

Pengumpulan data, dilakukan dengan wawancara, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan laboratorium dengan pengambilan darah vena 10 cc pada awal penelitian (prauji). Sampel APA mendapatkan pengobatan kolkhisin dan indometasin selama 7 hari. Obat kolkhisin diberikan 1 tablet (0,6mg) peroral setiap 8 jam selama 3 hari dan dilanjutkan 1 tablet tiap 12 jam selama 4 hari. Indometasin diberikan 50 mg peroral setiap 8 jam selama 3 hari dilanjutkan 25mg tiap 8 jam selama 4 hari. Pada kontrol tidak diberikan obat. Setelah 7 hari sampel dan kontrol dilakukan pemeriksaan ulangan (pascauji) seperti pada pemeriksaan prauji.

Tujuan pengobatan pada APA adalah untuk menghilangkan keluhan nyeri dan peradangan sendi. Obat kolkhisin menghilangkan peradangan adalah dengan menghambat fungsi khemotaksis, fagositosis dan adhesi neutrofil, serta dikatakan juga dapat menghambat pengeluaran sitokin [IL-1] dan [IL-8] (Telketaub, 2001). OAINS berefek sebagai analgetik dengan menghambat pembentukan PG₂ melalui jalur COX. Obat tersebut diberikan selama 7 hari (Telketaub, 2003).

4.8 Cara pengolahan dan analisis data

Pengolahan data memakai program komputer SPSS for Window Release 6.0 1993.

Untuk menjawab permasalahan berdasarkan tujuan penelitian, dilakukan serangkaian tahapan analisis data sebagai berikut :

1. Uji Normalitas Kolmogorov Smirnov

Digunakan untuk melihat apakah data pada penelitian ini masih menunjukkan distribusi yang normal. Dengan uji Normalitas Kolmogorov Smirnov, hasil uji normalitas berdistribusi normal apabila $p > 0.05$.

2. Uji homogenitas

Digunakan untuk menganalisis apakah terdapat perbedaan ciri antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, terutama variabel pengganggu (antara lain, umur, pendidikan, pekerjaan, riwayat batu ginjal, riwayat keluarga, alkohol, makanan, RBW, kreatinin darah) Perbedaan distribusi akan menentukan jenis uji yang digunakan selanjutnya, misalnya untuk mencari perbedaan (p) antar variabel dengan nilai kontinyu (*independent samples*), distribusi normal akan memakai uji-t, dan apabila distribusi tidak normal akan memakai uji *Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test*.

3. Uji diskriminan (uji beda)

Uji diskriminan digunakan untuk mencari variabel yang merupakan pembeda terhadap kejadian peradangan akut pada APA dengan kontrol. Uji diskriminan digunakan untuk menjawab apakah terdapat perbedaan bermakna IL-1, IL-1Ra dan variabel peradangan pada APA dan kontrol. Perangkat uji beda dengan distribusi normal digunakan uji-t sedangkan apabila distribusi tidak normal digunakan uji *Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W Test*

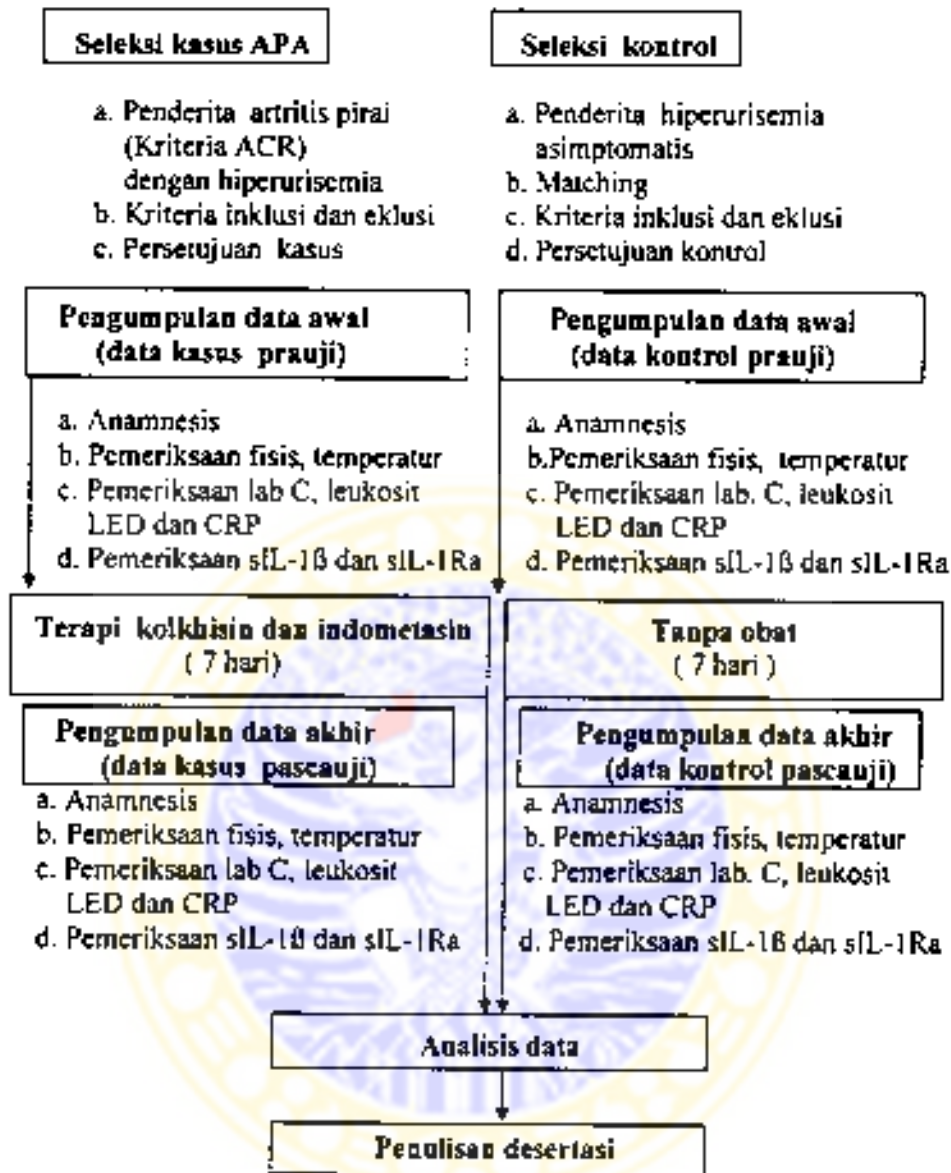
4. Factor analysis

Membuktikan apakah ada hubungan antara IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan dilakukan dengan *factor analysis*. Uji *factor analysis* dilakukan pada IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan dilakukan bersamaan, karena pada peradangan akut pengeluaran sitokin dan petanda peradangan tersebut terjadi secara bersamaan.

Pada penelitian ini, hasil analisis statistik dinyatakan bermakna apabila didapatkan harga $p < 0,05$.



Gambar 4 Kerangka Pelaksanaan Penelitian



BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristika demografis, klinis dan laboratoris

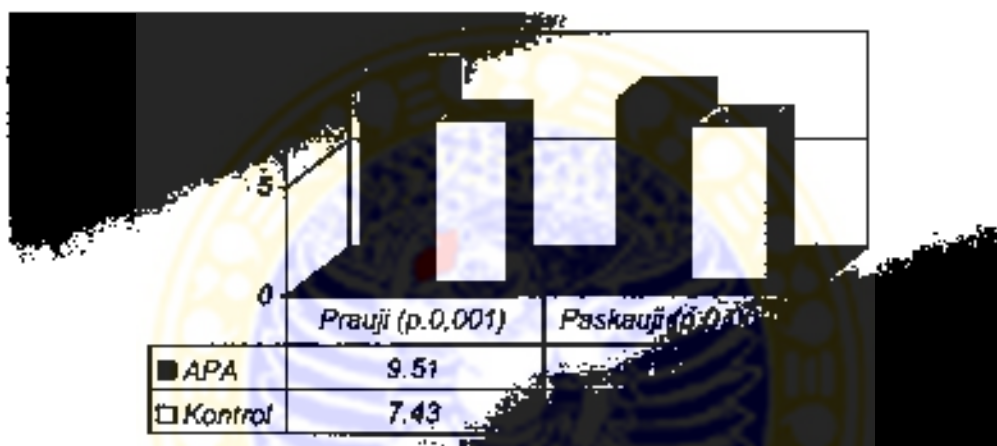
Berdasarkan kriteria ACR didapatkan 15 kasus APA jenis kelamin laki-laki yang memenuhi syarat untuk sampel penelitian. Dengan dilakukan *matching* usia dengan kasus, didapatkan 15 kontrol hiperurisemia asimtomatis jenis kelamin laki-laki.

Diagnosis APA ditegakkan paling sedikit 6 butir dari 12 kriteria ACR. Dari 15 kasus APA ternyata terbanyak (53,3%) memenuhi 7 kriteria. Semua (100%) kasus APA mengeluh sakit dan bengkak sendi. Keluhan gabungan antara sakit, bengkak, kaku dan sulit menggerakkan sendi merupakan keluhan gabungan terbanyak (40,0%). Keluhan sendi tersering mengenai kaki (40,0%) dan diikuti dengan keluhan pada pergelangan kaki (33,4%) dan semuanya (100%) mengenai sendi asimetris. Keluhan febris terbanyak didapatkan pada kasus (66,66%). Keluhan awal ini dimulai rerata sejak 3,9 hari.

Didapatkan rerata usia pada APA adalah 54,93 tahun dan pada kontrol adalah 57,07 tahun. Pendidikan terbanyak adalah setingkat Sekolah Menengah Umum (SMU) pada APA 46,7% dan pada kontrol 53,3%. Jenis pekerjaan terbanyak adalah Pegawai Swasta pada APA 40,0% dan pada kontrol 66,7%. Didapatkan berat badan terbanyak adalah normal, yaitu pada APA 46,7% dan pada kontrol 53,3%. Riwayat keluarga menderita artritis pirai pada APA dan pada kontrol adalah sama yaitu 40,0%. Riwayat peminum alkohol pada APA adalah 6,7%, sedangkan pada kontrol tidak ada. Rerata kadar kreatinin serum pada APA adalah 1,76 mg/dl dan pada kontrol adalah 1,55mg/dl. Semua karakteristik data

penelitian di atas adalah tidak berbeda bermakna antara kasus dan kontrol ($p > 0,05$). Lihat pada Tabel 5.2.

Pada penelitian ini, rerata kadar AU darah APA pada awal pemeriksaan atau sebelum pengobatan (prauji) adalah 9,51 mg/dl menurun menjadi 8,51 mg/dl pada akhir pemeriksaan atau 7 hari setelah pengobatan (pascauji). Penurunan AU APA pascauji masih berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0,003$). Jadi, kadar AU darah pada kasus APA setelah pengobatan masih tetap tinggi. Lihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Perubahan kadar AU darah APA dan kontrol pada prauji dan pascauji.

5.2 Perbandingan Karakteristika Demografis dan Laboratoris pada APA dan Kontrol

Karakteristik data subjek penelitian pada APA dan kontrol tidak berbeda bermakna dalam usia, pendidikan, agama, pekerjaan, berat badan, *relative body weight* (RBW), riwayat keluarga pirai, riwayat kencing batu, kebiasaan minum alkohol, kebiasaan makan jawar dan kadar kreatinin serum kecuali kadar AU serum. Lihat pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Karakteristika demografis dan laboratoris pada APA dan kontrol

	APA	Kontrol	P
Usia (tahun)	54,93±9,79 (37-70)	57,07±9,11 (39-70)	0,54
Pendidikan (SMU)	46,7%	53,3%	0,93
Agama (Hindu)	86,7%	73,3%	0,68
Pekerjaan (Ps)	40,0%	66,7%	0,36
RBW (%)	110,03±20,23 (87,30-154,00)	105,59±9,83 (83,33-118,18)	0,45
BB (normal)	46,7%	53,3%	0,82
Berat Badan (kg)	70,80±10,94 (54-90)	68,40±8,70 (57-90)	0,51
AU (mg/dl)	9,51±1,89 (7,1-14,4)	7,43±0,32 (6,8-7,3)	0,001
Keluarga *	40,0%	40%	1,00
Kenc. batu	53,3%	20%	0,68
Alkohol	6,7%	0%	1,00
Lawar	73,3%	80,0%	1,00
KS (mg/dl)	1,76±0,46 (1,3-3,1)	1,55±0,22 (1,2-2,0)	0,12

Keterangan :

Mean ± SD, (range), AU : kadar asam urat darah, p>0,05 : tidak berbeda bermakna, KS : kreatinin serum. Ps: pegawai swasta, RBW : *Relative Body Weight*, SMU : Sekolah Menengah Umum. * mempunyai keluarga menderita antritis pirai.

5.3 Distribusi Variabel Keradangan dan Sitokin (IL-1 dan IL-1Ra)

Hasil uji normalitas variabel keradangan dan sitokin APA dan kontrol pada prauji dan pascauji didapatkan sebagian besar berdistribusi normal. Variabel keradangan CRP pada kontrol pascauji dan sitokin (IL-) pada kontrol prauji dan pascauji berdistribusi tidak normal. Lihat Tabel 5.3

Tabel 5.3 Distribusi variabel keradangan dan sitokin pada APA prauji dan kontrol prauji

	APA Prauji	APA Pascauji	Kontrol Prauji	Kontrol Pascauji
Komplemen C3 (mg/dl)	0,9643 (N)	0,6876 (N)	0,8815 (N)	0,8673 (N)
Leukosit (ribu/cmm)	0,7185 (N)	0,6511 (N)	0,4733 (N)	0,1202 (N)
LED (mm/jam)	0,7990 (N)	0,6678 (N)	0,7387 (N)	0,5000 (N)
CRP (mg/dl)	0,2555 (N)	0,4662 (N)	0,6541 (N)	0,0260 (TN)
Temperatur (°C)	0,9748 (N)	0,6964 (N)	0,2278 (N)	0,0688 (N)
IL-1 (pg/ml)	0,6329 (N)	0,2413 (N)	0,0019 (TN)	0,0106 (TN)
IL-1Ra (pg/ml)	0,9842 (N)	0,9443 (N)	0,2012 (N)	0,2234 (N)
Rasio IL-1/IL-1Ra	0,7943 (N)	0,4134 (N)	0,0054 (TN)	0,0673 (N)

Keterangan :

() - 2-tailed p (distribusi), RP : *C reactive protein*, IL-1 : interleukin-1, IL-1Ra : interleukin-1 receptor antagonist, LED : laju endap darah, N : distribusi normal, TN : distribusi tidak normal

5.4 Perubahan dan Perbandingan Variabel Keradangan dan Sitokin serum pada APA dan Kontrol

Pada APA prauji dibandingkan dengan kontrol prauji terdapat perbedaan bermakna pada semua variabel keradangan dan sitokin IL-1, IL-1Ra dan rasio IL-1/IL-1Ra, yaitu pada komplemen serum ($p = 0,002$), leukosit darah ($p = 0,003$), LED ($p = 0,001$), CRP ($p = 0,003$), temperatur ($p=0,000$), IL-1 ($p=0,0001$), IL-1Ra ($p=0,000$) dan rasio IL-1/IL-1Ra ($p = 0,026$). Lihat pada Tabel 5.4.1

Tabel 5.4.1 Perbandingan variabel keradangan dan sitokin serum pada APA prauji dan kontrol prauji

	APA prauji	Kontrol prauji	p
Komplemen C3 (mg/dl)	187,33±34,66 (137-273)	148,93±24,47 (96-187)	(0,002)
Leukosit (ribu/cmm)	9,71±2,19 (6,4-12,7)	7,48±1,41 (6,3-10,7)	(0,003)
LED (mm/jam)	18,00±6,05 (10-30)	11,33±3,46 (6,0-18)	(0,001)
CRP (mg/dl)	92,55±93,67 (8,4-300)	5,87±5,95 (6,0-23,6)	(0,003)
Temperatur (°C)	37,16±0,68 (36,2-38,5)	36,36±0,33 (36,2-36,8)	(0,000)
IL-1 (pg/ml)	101,94±96,73 (3,9-250,0)	7,27±12,24 (3,9-51,5)	(0,0001)
IL-1Ra (pg/ml)	1007,65±541,41 (553,5-2000)	305±166,62 (49,9-689,0)	(0,000)
Rasio IL-1/IL-1Ra	0,097±0,0944 (0,02-0,367)	0,031±0,052 (0,006-0,209)	(0,0264)

Keterangan

Mean ± SD, (range), $p < 0,05$ berbeda bermakna. LED laju endap darah. CRP : C reactive protein. IL-1 : interleukin-1. IL-1Ra : interleukin 1 receptor antagonist.

Pada APA pascauji dan kontrol pascauji terdapat perbedaan bermakna beberapa variabel keradangan dan sitokin IL-1, yaitu leukosit ($p = 0,002$), CRP ($p = 0,0113$), temperatur ($p = 0,021$) dan IL-1 ($p = 0,010$). Kadar komplemen serum, LED, IL-1Ra dan rasio IL-1/IL-1Ra tidak berbeda bermakna. Lihat pada tabel 5.4.2.

Tabel 5.4.2 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada pada APA pascauji dan kontrol pascauji

	APA pascauji	Kontrol pascauji	p
Komplemen C3 (mg/dl)	160,27±29,71 (115,0-233,0)	142,20±25,86 (107,0-190,0)	0,087
Leukosit (ribu/cmm)	8,16±1,28 (6,8-10,8)	6,90±0,54 (6,4-8,3)	0,002
LED (mm/jam)	12,80±4,19 (8,0-24,0)	10,53±2,45 (6,0-14,0)	0,084
CRP (mg/dl)	12,48±14,24 (1,0-54,3)	6,47±12,34 (4,0-42,5)	0,0113
Temperatur (°C)	36,54±0,36 (36,1-37,2)	36,23±0,34 (35,2-36,6)	0,021
IL-1 (pg/ml)	39,91±56,65 (3,9-201,0)	10,08±15,27 (3,9-61,3)	0,010
IL-1Ra (pg/ml)	646,41±425,44 (167,5-1599,6)	384,73±258,34 (49,9-1016,6)	0,073
Rasio IL-1/IL-1Ra	0,074±0,097 (0,002-0,367)	0,030±0,034 (0,005-0,129)	0,187

Keterangan :

:±....., (.....) : Mean ± SD, (range), p <0,05 : berbeda bermakna, LED : laju endap darah, CRP : C reactive protein, IL-1 : interleukin-1, IL-1Ra : interleukin-1 receptor antagonist.

:

Perbandingan APA prauji dengan APA pascauji, menunjukkan penurunan dengan perbedaan bermakna pada semua variabel peradangan dan sitokin, yaitu komplemen serum (p=0,000), leukosit darah (p = 0,001), LED (p = 0,000), CRP (p = 0,0007), temperatur (p = 0,003), IL-1 (p = 0,0038) dan IL-1Ra (p = 0,009). Terjadi penurunan rasio IL-1/IL-1Ra tetapi tidak berbeda bermakna. Lihat pada Tabel 5.4.3.

Tabel 5.4.3 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada APA prauji dan APA pascauji

	APA prauji	APA pascauji	p
KomplemenC3(mg/dl)	187,33±34,66 (137-273)	160,27±29,71(115,0-233,0)	0,000
Leukosit (ribu/cmm)	9,71±2,19 (6,4-12,7)	8,16±1,28 (6,8-10,8)	0,001
LED (mm/jam)	18,00±6,05 (10-30)	12,80±4,19 (8,0-24,0)	0,000
CRP (mg/dl)	92,55±93,67 (8,4-300)	12,48±14,24 (1,0-54,3)	0,0007
Temperatur (°C)	37,16±0,67 (36,2-38,5)	36,5±0,36 (36,1-37,2)	0,003
IL-1 (pg/ml)	101,94±96,73 (3,9-250,0)	39,91±56,65 (3,9-201,0)	0,0038
IL-1Ra (pg/ml)	1007,65±541,41(353,5-2000)	646,41±425,44 (167,5-1599,6)	0,009
Rasio IL-1/IL-1Ra	0,097±0,094(0,02-0,367)	0,074±0,097 (0,002-0,367)	0,43

Keterangan :

:±....., (.....) : Mean ± SD, (range), p <0,05 : berbeda bermakna, LED : laju endap darah, CRP : C reactive protein, IL-1 : interleukin-1, IL-1Ra : interleukin-1 receptor antagonist.

Perbandingan antara kontrol prauji dan kontrol pascauji, menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada semua variabel dan sitokin. Lihat pada Tabel 5.4.4.

Tabel 5.4.4 Perbandingan variabel peradangan dan sitokin serum pada kontrol prauji dan kontrol pascauji

	Kontrol prauji	Kontrol pascauji	p
Komplemen C3 (mg/dl)	148,93±24,47 (96-187)	142,20±25,86 (107,0-190,0)	0,285
Leukosit (ribu/cmm)	7,48±1,41 (6,3-10,7)	6,90±0,54 (6,4-8,3)	0,083
LED (mm/jam)	11,33±3,46 (6,0-18)	10,53±2,45 (6,0-14,0)	0,238
CRP (mg/dl)	5,87±5,95 (6,0-23,6)	6,47±12,34 (4,0-42,5)	0,306
Temperatur (°C)	36,36±1,9 (36,2-36,8)	36,23±0,34 (35,2-35,6)	0,207
IL-1 (pg/ml)	7,27±12,24 (3,9-51,5)	10,08±15,27 (3,9-61,3)	0,600
IL-1Ra (pg/ml)	305±166,62 (49,9-689,0)	384,73±258,34 (49,9-016,6)	0,304
Rasio IL-1/IL-1Ra	0,031±0,52 (0,006-0,299)	0,030±0,034 (0,005-0,129)	0,753

Keterangan :

:±....., (...-....) : Mean ± SD, (range), p <0,05 : berbeda bermakna, LED : laju endap darah, CRP : *C reactive protein*, IL-1 : interleukin-1, IL-1Ra : *interleukin-1 receptor antagonist*

Pada APA prauji terdapat perbedaan bermakna dibandingkan dengan kontrol prauji pada semua variabel peradangan (komplemen serum, leukosit darah, LED, CRP dan temperatur) dan sitokin (IL-1, IL-1Ra dan rasio IL-1/IL-1Ra). Keadaan ini menyatakan terdapat peningkatan kadar semua variabel peradangan dan sitokin IL-1 dan IL-1Ra pada APA prauji.

Pada APA pascauji terjadi penurunan semua variabel peradangan (komplemen serum, leukosit darah, LED, CRP dan temperatur) dan sitokin (IL-1 dan IL-1Ra) dengan perbedaan bermakna dibandingkan dengan APA prauji. Penurunan variabel peradangan (komplemen dan LED) dan sitokin IL-1Ra kadarnya tidak berbeda bermakna dengan kontrol pascauji. Variabel dan sitokin ini telah mendekati kadar normal. Variabel peradangan (leukosit, CRP dan temperatur) dan sitokin IL-1 penurunannya berbeda bermakna dengan kontrol

pascauji. Penurunannya tidak mendekati kadar seperti pada kontrol pascauji, atau kadarnya masih tetap tinggi pada APA pascauji.

Kesimpulan bahwa terjadi peningkatan semua variabel peradangan serta sitokin IL-1 dan IL-1Ra pada APA prauji. Pada APA pascauji terjadi penurunan semua variabel peradangan serta sitokin IL-1 dan IL-1Ra. Penurunan variabel peradangan komplemen dan LED serta sitokin IL-1Ra mencapai kadar normal, sedangkan penurunan variabel peradangan leukosit, CRP dan temperatur serta sitokin IL-1 masih tetap tinggi.

5.4 Korelasi Sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan Variabel Peradangan

Sitokin IL-1 tidak mempunyai korelasi dengan variabel peradangan pada prauji maupun pada pascauji. Sitokin IL-1Ra mempunyai korelasi sedang ($r = 0,6093$; $p = 0,000$) pada prauji dan pada pascauji ($r = 0,6402$; $p = 0,000$) dengan semua variabel peradangan. Gabungan variabel sitokin IL-1 dan IL-1Ra mempunyai korelasi lemah ($r = 0,4739$; $p = 0,008$) pada prauji dan pada pascauji ($r = 0,4571$; $p = 0,011$) dengan semua variabel peradangan. Lihat pada Tabel 5.2.4.

Tabel 5.2.4 Korelasi sitokin (IL-1, IL-1Ra dan gabungannya) dengan variabel peradangan (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada prauji dan pascauji

Sitokin	Variabel Peradangan	
	r (p)	
	prauji	pascauji
IL-1	0,2669 (0,154)	0,0500 (0,793)
IL-1Ra	0,6093 (0,000)*	0,6402 (0,000)*
IL-1 dan IL-1Ra	0,4739 (0,008)*	0,4571 (0,011)*

Keterangan:

$p < 0,05$: hubungan kedua variabel bermakna. r : koefisien korelasi, * : terdapat korelasi antara variabel.

BAB 6 PEMBAHASAN

Keradangan pada APA merupakan keradangan non spesifik, akibat aktivasi kristal urat melalui jalur aktivasi seluler, komplemen dan *coagulation cascade* (Walker & Fantone, 1994). Aktivasi seluler melalui sel makrofag, neutrofil, sel sinovial dan sel radang lainnya menyebabkan pengeluaran berbagai mediator keradangan, antara lain sitokin. Sitokin terpenting dalam proses keradangan pada APA adalah IL-1 dan TNF (Terkeltaub, 2001)

IL-1 merupakan sitokin proinflamasi penting dalam mengaktifkan reaksi keradangan pada APA, dengan mengaktifkan beberapa sitokin (IL-6, IL-8), reaksi vaskuler, mediator khemis lain. IL-6 menyebabkan peningkatan *acute phase response* (APR). IL-8 menyebabkan peningkatan kemotaktik sel neutrofil menuju daerah radang. Apabila proses keradangan berlangsung lama akan meningkatkan pengeluaran beberapa enzim, misalnya kolagenase, proteoglikanase yang menyebabkan kerusakan jaringan lokal sendi dan menyebabkan keradangan kronis (Walport & Duff, 1998; Medzhitov & Janeway, 2000).

Subjek penelitian ini adalah 15 penderita APA laki-laki sesuai dengan kriteria *The American College of Rheumatology: Sub Committee on Classification Criteria Gout* (1997) dan dibandingkan dengan kontrol hiperurisemia asimtomatis laki-laki. Berdasarkan analisis uji beda, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol meliputi usia, pendidikan, agama, pekerjaan, *relative body weight*, riwayat keluarga pirai, riwayat kencing batu, peminum alkohol, kebiasaan makan lawar dan kadar kreatinin darah, kecuali perbedaan dalam kadar AU darah.

Data klinis pada kelompok kasus APA prauji menunjukkan bahwa semua menyatakan keluhan utama adalah sakit dan bengkak sendi, mengenai sendi asimetris, tersering pada kaki (40,0%) dan diikuti pada pergelangan kaki (33,4%). Keluhan sistemik berupa febris didapatkan pada 66,66% kasus. Keluhan awal sendi ini dirasakan rerata sejak 3,9 hari.

Pada penelitian ini, pada APA diberikan pengobatan dengan kolchisin dan OAINS selama 7 hari (APA prauji). Tujuan pengobatan adalah untuk menghilangkan keluhan nyeri dan peradangan sendi. Efek utama kolchisin dalam proses peradangan adalah menghambat fungsi kemotaksis, fagositosis adhesi neutrofil, juga dikatakan dapat menghambat pengeluaran sitokin IL-1 dan IL-8 (Telketaub, 2001). OAINS berefek sebagai analgetik dengan menghambat pembentukan PG melalui jalur COX (Brooks, 1998). Tujuh hari setelah pengobatan dilakukan pemeriksaan ulangan (APA pascauji), diteliti perubahan kadar semua variabel peradangan dan sitokin serum dan dicari hubungan kedua variabel tersebut.

6.1 Peningkatan dan Perubahan Kadar Variabel Peradangan pada APA

Sitokin IL-1 dan IL-6 pada peradangan akut menginduksi produksi APR, sebagai reaksi untuk pertahanan tubuh, yaitu untuk memfasilitasi proses peradangan. Respons ini menyebabkan peningkatan temperatur tubuh, leukositosis, proteolisis protein, perubahan endokrin dan produksi *acute phase protein (APP)*. APP dianggap sebagai petanda pada proses peradangan atau identik dengan APR. APP terdiri dari komplemen (C3.C4), CRP, fibrinogen dan lain-lain yang dibentuk oleh liver. Peningkatan fibrinogen akan menimbulkan

peningkatan LED. Peningkatan semua respons ini mencerminkan proses peradangan akut sedang terjadi (Banks *et al.* 1998).

Pada penelitian ini, variabel peradangan yang diperiksa adalah kadar komplemen darah (C3), leukosit darah, LED, CRP dan temperatur tubuh pada APA prauji dan pada APA pascauji serta dibandingkan dengan kontrol prauji dan kontrol pascauji.

Rerata kadar komplemen C3 pada APA prauji adalah 187,33 mg/dl, lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol prauji (0.002). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan kadar komplemen menjadi 160,27 mg/dl, berbeda bermakna dengan APA prauji ($p = 0.000$), tetapi tidak bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0,087$). Jadi, terjadi peningkatan kadar komplemen pada APA prauji dan diikuti penurunan bermakna pada APA pascauji dan kadarnya sama atau tidak berbeda dengan kontrol pascauji.

Sistem komplemen dapat diaktivasi oleh kristal urat melalui jalur klasik atau alternatif apabila jalur klasik terhambat aktivitasnya (Walker & Fantone, 1994; Terkeltaub, 2001). Aktivasi komplemen ini akan menyebabkan peningkatan aktivitas kemotaktik sel neutrofil atau monosit dan terjadi reaksi anafilaktik, vasodilatasi dan pengeluaran sitokin (Eichenfield & Johnston, 1994). Dalam proses peradangan akut peningkatan komplemen (C3 dan C4) dapat dipakai sebagai petanda APP walaupun kurang sensitif dan peningkatannya lambat (Banks *et al.* 1998). Pada penelitian ini jelas terjadi peningkatan kadar C3 pada prauji yang mencerminkan telah terjadi proses peradangan akut

Kadar rerata leukosit pada APA prauji adalah 9710/cmm, lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol prauji ($p=0.003$). Setelah pengobatan, APA

pascauji terjadi penurunan kadar leukosit menjadi 8160/cmm yang berbeda bermakna dengan APA prauji (0,001) dan berbeda bermakna kontrol pascauji ($p = 0,002$). Terjadi peningkatan kadar leukosit sebelum pengobatan diikuti penurunan bermakna setelah pengobatan, namun penurunannya masih tinggi atau berbeda bermakna dengan kontrol.

Kristal urat merangsang pembentukan berbagai mediator kimia antara lain IL-1 dan TNF α yang merangsang pembentukan IL-8. Sitokin IL-8 menyebabkan kemotaktik dan peningkatan jumlah leukosit yang beredar dalam darah dari sumsum tulang menuju ke daerah radang (Walker & Fantone, 1994). Pada binatang coba kelinci, injeksi IL-8 menyebabkan akumulasi sel leukosit akibat peran IL-1 dan IL-1Ra yang menyebabkan destruksi tulang rawan (Matsukawa *et al.* 1995). Sebaliknya sel leukosit juga dapat meningkatkan produksi IL-1 β dan IL-1Ra akibat stimulasi berbagai mediator stimulan, misalnya LPS GM-CSF dan TNF (Malyak, *et al.* 1994). Pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar leukosit darah pada APA prauji yang mencerminkan terjadi peradangan akut, dan pada pascauji masih tetap tinggi, mencerminkan proses peradangan tetap berlanjut.

Kadar rerata LED pada APA prauji adalah 18 mm/jam 1, lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol prauji ($p=0,001$). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan LED menjadi 13,8 mm/jam 1, berbeda bermakna dengan APA prauji (0,000), tetapi tidak berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0,084$). Terjadi peningkatan kadar LED sebelum pengobatan dan diikuti penurunan bermakna setelah pengobatan dan kadarnya sama atau tidak berbeda dengan kontrol.

Peningkatan LED menunjukkan peningkatan APR akibat peningkatan kadar fibrinogen, yang mencerminkan aktivitas peradangan akut (Banks *et al.*, 1998; Volanakis, 2001). Pada artritis reumatoid, perubahan LED berhubungan dengan aktivitas penyakit (Ward, 1995). Peningkatan LED penting dalam menilai keadaan pada peradangan kronis, namun kadang-kadang kurang sensitif dan kurang bagus dalam menilai hubungan lama peradangan (Banks *et al.*, 1998). Pada penelitian ini, pada APA prauji terjadi peningkatan LED yang mencerminkan aktivitas peradangan akut. Setelah pascauji terjadi penurunan LED menjadi normal.

Kadar rerata CRP pada APA prauji adalah 92,55 mg/dl, lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol prauji ($p = 0,003$). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan kadar CRP menjadi 12,48 mg/dl, berbeda bermakna dengan APA prauji (0,0007) dan juga berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0,0113$). Terjadi peningkatan kadar CRP sebelum pengobatan dan diikuti penurunan bermakna setelah pengobatan dan penurunannya masih tinggi atau berbeda bermakna dengan kontrol pascauji.

CRP merupakan APP utama yang diproduksi oleh sel hati. CRP akan meningkat pada peradangan akut akibat peningkatan IL-6 dalam serum. Peningkatan CRP dalam serum mencerminkan adanya peradangan akut. Pada peradangan berat dapat terjadi peningkatan CRP mulai kurang dari 100ng/ml sampai lebih dari 200 ng/ml (dikutip : Pue *et al.*, 1966). Pada peradangan akut dan infeksi bakteri sedang dapat terjadi peningkatan CRP sampai 40-200mg/dl, sedangkan pada infeksi bakteri berat bisa menimbulkan peningkatan sampai 300mg/dl. Pada penyakit reumatik karena penumpukan kristal bisa terjadi peningkatan ringan atau tidak terjadi peningkatan APR, kecuali apabila dengan

infeksi. Pada penderita artritis pirai bisa didapatkan peningkatan CRP sampai 100mg/dl walaupun tidak dengan infeksi (Banks *et al*, 1998). Kadar CRP cukup bermakna mencerminkan aktivitas penyakit dan digunakan sebagai pegangan objektif dalam pemantauan penyakit reumatik. Pada penderita artritis pirai, peningkatan kadar CRP berkorelasi dengan jumlah sendi yang terserang, temperatur dan kadar LED. Kadar CRP akan menurun dan cenderung menjadi normal dengan pengobatan dan perbaikan klinis (Volanakis, 2001). Penurunan serata cepat CRP mencerminkan pengurangan proses peradangan. Sebaliknya peningkatan kadar CRP sesuai dengan peningkatan sintesa akibat sumulasi peradangan (Banks, 1998). Pada penelitian ini, terjadi peningkatan kadar CRP pada prauji yang mencerminkan aktivitas peradangan akut dan pada pascauji kadar CRP masih tetap tinggi mencerminkan proses peradangan tetap berlanjut.

Keradangan pada APA bisa terjadi sangat akut (dalam 8-12 jam) berupa peradangan sendi akut dan keluhan sistemik. Keluhan sistemik sering berupa febris, kadang-kadang sampai menggigil dan perasaan lelah. Pada penelitian ini, temperatur rerata pada APA prauji adalah 37,16°, lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol prauji ($p = 0,000$). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan temperatur rerata menjadi 36,54° yang berbeda bermakna dengan APA pascauji ($p = 0,003$) dan dengan kontrol pascauji ($p = 0,021$). Terjadi peningkatan temperatur yang bermakna pada APA prauji dan diikuti penurunan bermakna pascauji . namun temperaturnya masih tinggi atau berbeda bermakna dengan kontrol pascauji.

Peningkatan temperatur tubuh merupakan efek sistemik dari IL-1 dengan IL-1 dalam fungsi mekanisme pertahanan diri akibat induksi PGE2 di otak. Kedua

sitokin ini juga menyebabkan peningkatan pemakaian energi istirahat, cegah dan penurunan nafsu makan sehingga dalam keadaan kronis menyebabkan penurunan berat badan (Lotz, 2001). Pada penelitian ini pada APA prauji terjadi peningkatan temperatur tubuh dibandingkan dengan kontrol yang mencerminkan terjadi proses peradangan akut dan pada pascauji temperatur masih berbeda bermakna dengan kontrol pascauji.

Variabel peradangan pada penelitian ini menunjukkan bahwa . pada APA prauji didapatkan peningkatan semua variabel peradangan (komplemen C3 serum leukosit darah, LED, CRP dan temperatur) dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol prauji. Pada APA pascauji terjadi penurunan kadar semua variabel peradangan yang berbeda bermakna dibandingkan dengan APA prauji. Penurunan variabel peradangan komplemen dan LED mencapai kadar sama atau tidak berbeda bermakna dengan kontrol. Penurunan variabel peradangan leukosit, CRP dan temperatur masih berbeda bermakna dengan kontrol pascauji, atau kadarnya masih tetap tinggi. Lihat pada Tabel 6.1

Tabel 6.1 Perubahan variabel peradangan komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur pada APA prauji dan APA pascauji.

Jenis	APA prauji		APA pascauji	Kesimpulan
	Uji beda dengan kontrol prauji (p)	Uji beda dengan APA prauji (p)	Uji beda dengan kontrol pascauji (p)	
Komplemen	S (0,002)	S (0,000)	NS (0,087)	PN
Leukosit	S (0,003)	S (0,001)	S (0,002)	PT
LED	S (0,001)	S (0,000)	NS (0,084)	PN
CRP	S (0,003)	S (0,0007)	S (0,0113)	PT
Temperatur	S (0,000)	S (0,003)	S (0,021)	PT

Keterangan :

S : beda bermakna ($p < 0,05$), NS : non significant ($p > 0,05$), PT : terjadi penurunan bermakna pada pascauji, namun kadar masih tinggi, PN : terjadi penurunan bermakna pada pascauji dan kadar menjadi normal

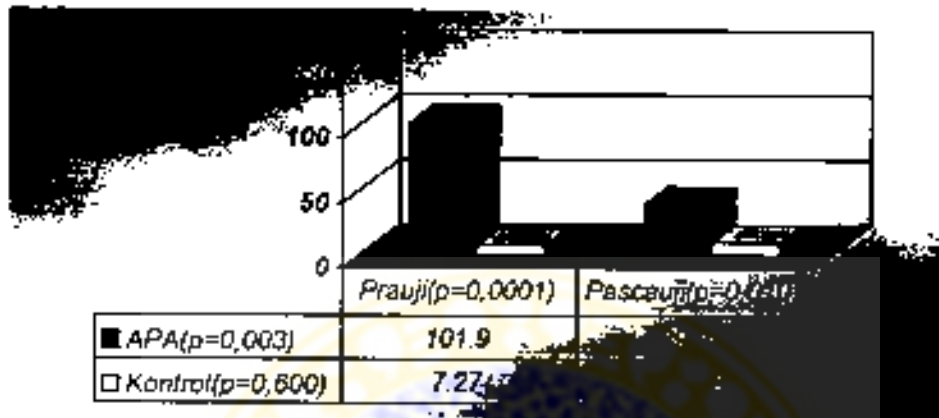
Jadi, pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada APA prauji terjadi keradangan akut, dengan didapatkan peningkatan semua variabel keradangan (komplemen serum, leukosit darah, LED, CRP dan temperatur). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan variabel keradangan LED dan komplemen mencapai normal, sedangkan variabel keradangan leukosit, CRP dan temperatur masih tetap tinggi. Keadaan ini mencerminkan proses keradangan pada APA pascauji masih tetap berlanjut.

6.2 Peningkatan dan Perubahan Kadar Sitokin IL-1 dan IL-1Ra pada APA

Pada keradangan akut terjadi peningkatan sitokin inflamasi IL-1 dan segera diikuti produksi sitokin antiinflamasi IL-1Ra oleh berbagai sel dalam jaringan. Peningkatan kadar sIL-1Ra dalam darah dihasilkan oleh hepatosit sebagai APP yang mempunyai fungsi biologik tunggal dalam *microenvironment* sel yaitu untuk mengikat reseptor IL-1 secara kompetitif sehingga menghambat efek biologik IL-1 (Arend & Guthridge, 2000). Peningkatan kadar IL-1 β dan sIL-1Ra pada cairan tubuh mungkin relatif lebih rendah dari sebenarnya apabila diperiksa dengan ELISA. Keadaan ini diduga karena sitokin banyak terikat dengan reseptor sIL-1RII dan sIL-1RI dalam cairan tubuh (Arend *et al.* 1994).

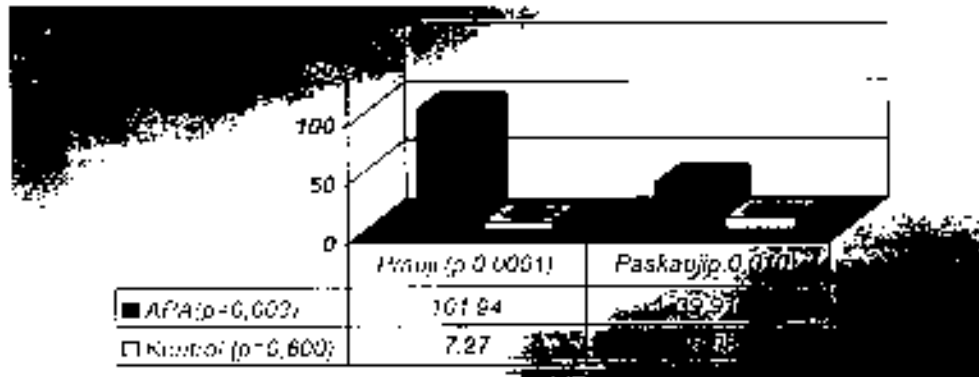
Pada penelitian ini, diperiksa sitokin IL-1 dan IL-1Ra serum pada APA prauji dan pada APA pascauji serta dibandingkan dengan kontrol prauji dan kontrol pascauji. Pada APA prauji didapatkan rerata kadar IL-1 adalah 101,94 pg/ml, lebih tinggi dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol prauji ($p = 0,0001$). Setelah pengobatan, APA pascauji terjadi penurunan kadar IL-1 menjadi 39,91pg/ml yang berbeda bermakna dengan APA prauji ($p = 0,003$).

namun masih lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0.010$). Setelah pengobatan terjadi penurunan IL-1 bermakna, namun kadarnya masih tinggi atau masih berbeda bermakna dengan kontrol pascauji. Lihat Gambar 6.2.1



Gambar 6.2.1 Perubahan kadar IL-1 APA dan kontrol pada prauji dan pascauji

Rerata kadar IL-1Ra pada APA prauji didapatkan 1007,65 pg/ml juga lebih tinggi dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol prauji ($p = 0,000$). Terjadi penurunan kadar IL-1Ra menjadi 616,41 pg/ml pada APA pascauji, berbeda bermakna dibandingkan dengan APA prauji ($p=0,009$) tetapi tidak berbeda bermakna dengan kontrol pascauji ($p = 0,073$). Setelah pengobatan terjadi penurunan IL-1Ra yang bermakna dan mencapai kadar sama atau tidak bermakna dengan kontrol pascauji. Lihat Gambar 6.2.2.



Gambar 6.2.2 Perubahan kadar IL-1Ra APA dan kontrol pada pra- dan pasca uji

Jadi, pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar IL-1 dan IL-1Ra pada pra uji. Pada pasca uji terjadi penurunan kedua sitokin tersebut, namun kadar IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan IL-1Ra sudah mencapai kadar normal.

Pada keadaan keradangan terjadi peningkatan IL-1 dan IL-1Ra secara bersamaan. Menurut Jouvene dkk (1998), dalam penelitiannya pada berbagai penyakit artritis kronis ternyata didapatkan peningkatan bermakna kadar IL-1Ra dibandingkan dengan kontrol dan mencerminkan *a natural antiinflammatory acute phase protein* yang mempunyai korelasi positif dengan aktivitas penyakit dan sensasi kedinginan. Peningkatan IL-1Ra ini mencerminkan terjadi peningkatan proliferasi dan aktivitas dari IL-1 (Jouvene *et al.*, 1998; Muissec, 2002).

Sitokin IL-1 dan TNF α merupakan mediator satu-satunya yang dikendalikan oleh monosit yang diaktivasi kristal urat (Harman, 1997). Pada penelitian oleh R-berge CJ dkk (1994) monosit sel neutrofil dengan urat menghasilkan produksi IL-1 dan IL-1Ra yang diregulasi oleh keadaan berbeda. Produksi IL-1 lebih banyak dan IL-1Ra yang mencerminkan adanya keadaan sembarang sitokin proinflamasi. Sel leukosit juga dapat menyebabkan produksi IL-1 β dan IL-1Ra

akibat stimuli berbagai mediator stimulan, misalnya LPS, GM-CSF dan TNF. Produksi IL-1Ra kadarnya 3-4 kali dari IL-1 β . Diduga produksi IL-1Ra berefek sebagai antiinflamasi (Malyak *et al.*, 1994).

Penelitian lain menyatakan, kristal urat menstimulasi ekspresi dari IL-1 α dan IL-1 β berbeda dengan ekspresi IL-1Ra. Neutrofil yang diinkubasi hanya dengan TNF atau GM-CSF akan memproduksi lebih kurang 300 kali IL-1Ra dan 200 kali IL-1, tetapi apabila neutrofil diinkubasi dengan kristal urat dan TNF atau GM-CSF menyebabkan produksi IL-1 ditingkatkan sebaliknya produksi IL-1Ra diturunkan. Sitokin inflamasi (TNF atau GM-CSF) dengan kristal urat akan cenderung meningkatkan produksi IL-1 dibandingkan dengan IL-1Ra, sehingga memperberat proses peradangan (Ma'at, 2001).

Jadi, pada penelitian ini didapatkan APA prauji terjadi peningkatan sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra secara bersamaan, yang mencerminkan terjadi proses peradangan dan sekaligus terbentuk *antiinflammatory acute-phase protein* dari IL-1Ra sebagai reaksi alamiah untuk mengatasi proses peradangan akut. Keadaan ini sesuai dengan data terjadi peningkatan variabel peradangan pada APA prauji yang mencerminkan terjadi proses peradangan akut. Pada APA pascauji, terjadi penurunan sitokin inflamasi IL-1, namun kadarnya masih tinggi atau berbeda bermakna dengan kontrol. Sitokin antiinflamasi IL-1Ra kadarnya telah mencapai normal, atau tidak berbeda bermakna dengan kontrol. Keadaan ini mencerminkan APA pascauji, proses peradangan masih berlanjut karena sitokin inflamasi IL-1 dan variabel peradangan leukosit, CRP dan temperatur masih tetap tinggi.

6.3. Keseimbangan IL-1 dan IL-1Ra pada APA

Keseimbangan sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra dalam perjalanan suatu proses peradangan adalah penting. Sitokin IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi berperan mengurangi efek biologik dari IL-1 dengan mengikat reseptor IL-1 (Arend & Guthridge, 2000). Apabila terjadi kekurangan IL-1Ra untuk mengontrol aktivitas sitokin inflamasi IL-1 maka proses peradangan akan tetap berlanjut (Dinarello, 2000a).

Pada penelitian ini, terjadi peningkatan sitokin inflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra pada APA pra uji, namun pasca uji kadar sitokin IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan sitokin IL-1Ra telah menjadi normal. Lihat Tabel 6.2. Keadaan ini mencerminkan ketidak seimbangan dari sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi pada pasca uji. Keseimbangan antara IL-1 dan IL-1Ra adalah penting dalam perjalanan suatu proses peradangan pada berbagai organ. Sitokin IL-1Ra berfungsi sebagai protein antiinflamasi dalam proses peradangan (Dayer, 1991; Dinarello, 2000a; Arend, 2000). Dalam keseimbangan ini, apabila terjadi kekurangan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi untuk mengontrol efek inflamasi dari IL-1 menyebabkan proses peradangan akan berlanjut menjadi kronis (Dayer, 1991; Chomarat *et al.* 1995; Dinarello, 2000a). Mempertahankan keseimbangan antara IL-1 dan IL-1Ra adalah penting dalam mencegah berlanjutnya proses peradangan pada berbagai organ (Dinarello, 2000b).

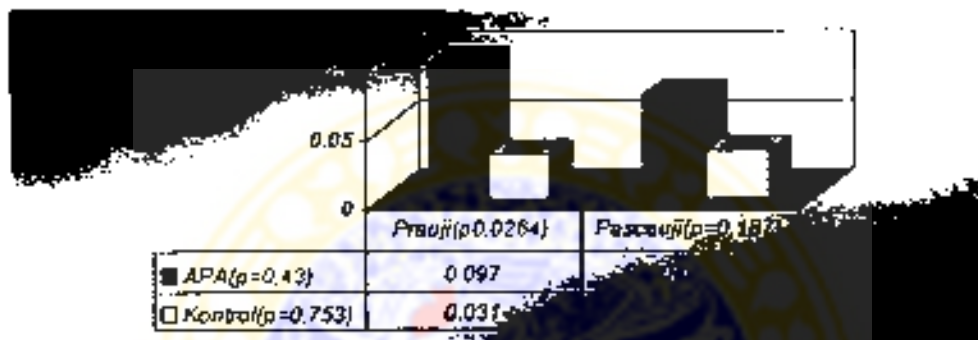
Dalam penelitian ini, untuk mengurangi proses peradangan pada APA diberikan pengobatan standar dengan obat kolkhisin dan OAINS, dengan tujuan untuk menghilangkan keluhan nyeri dan peradangan sendi (Telketaub, 2001). Kolkhisin dalam menurunkan peradangan pada APA berperan menghambat fungsi

neutrofil, dan diperkirakan menghambat pengeluaran mediator IL-1 dan IL-8 (Telkeltaub, 2001). OAINS mempunyai efek menghambat peradangan melalui hambatan jalur COX dengan menghambat pembentukan PGE. diperkirakan dapat juga mengurangi adhesi dan agregasi neutrofil (Brook, 1998). OAINS juga diperkirakan dapat mengurangi peradangan dengan meningkatkan pembentukan IL-1Ra dan mengurangi pembentukan PQR (Maneiro, 2001). Dalam penelitian ini walaupun telah diberikan pengobatan dengan kolkhisin dan OAINS yang dapat mempengaruhi keseimbangan sitokin inflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra, namun kadar IL-1 tetap tinggi dan IL-1Ra telah menjadi normal. Keadaan ini mencerminkan keseimbangan sitokin inflamasi masih tinggi yang mencerminkan proses peradangan masih tetap berlanjut.

Jadi pada penelitian ini, pada APA pascauji didapatkan sitokin inflamasi IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra telah menjadi normal. Keadaan ini sesuai dengan data variabel peradangan leukosit, CRP dan temperatur masih tetap tinggi pada pascauji, yang mencerminkan proses peradangan tetap berlanjut. Data ini telah dibuktikan hipotesis pertama pada penelitian ini, yaitu proses peradangan pada APA tetap berlanjut karena kadar sitokin proinflamasi IL-1 tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra telah menjadi normal.

Keseimbangan sitokin antiinflamasi IL-1Ra dan sitokin inflamasi IL-1 dapat dihitung dengan rasio IL-1/IL-1Ra yang mencerminkan keadaan peradangan. Perubahan rasio ini digunakan sebagai indeks proses peradangan. Peningkatan rasio IL-1/IL-1Ra menyatakan adanya peningkatan sitokin peradangan IL-1 dan mencerminkan proses peradangan sedang terjadi. Pada penelitian ini, rasio IL-

IL-1Ra pada APA prauji adalah 0,097, lebih tinggi dan berbeda bermakna ($p=0.0264$) dibandingkan dengan kontrol prauji. Pada APA pascauji, rasio IL-1/IL-1Ra menurun menjadi 0,074, namun tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan APA prauji ($p = 0.43$). Pada APA pascauji tidak terjadi penurunan rasio IL-1/IL-1Ra. Lihat pada tabel 6.3. Keadaan ini sesuai dengan kadar sitokin IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan IL-1Ra telah menjadi normal pada pascauji.



Gambar 6.3 Perubahan Rasio IL-1/IL-1Ra APA dan kontrol pada prauji dan pascauji

Penelitian sel sinovium pada penderita artritis reumatoid didapatkan ketidakseimbangan produksi sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi. Didapatkan produksi IL-1Ra relatif kurang dibandingkan dengan IL-1, dengan rasio IL-1/IL-1Ra antara 1.2 sampai 3.6, diperlukan kurang dari 10 sampai 100 kali peningkatan IL-1Ra untuk menghambat bioaktivitas dari IL-1 (Firestein *et al*, 1994).

Pada artritis reumatoid, penurunan rasio IL-1Ra/IL-1 (kurang dari 100) sangat baik digunakan sebagai petanda penting untuk keberhasilan pengobatan dengan metotreksat. Artinya makin tinggi kadar IL-1 menghasilkan penurunan rasio IL-1Ra/IL-1. Diduga peran IL-1 penting dalam patogenesis penyakit dan

dapat digunakan sebagai petanda keberhasilan suatu pengobatan. (Seitz, *et al*, 2003).

Jadi pada penelitian ini, pada pra uji terdapat peningkatan rasio IL-1/IL-1Ra, namun pada pasca uji tidak terjadi penurunan atau tetap tinggi. Tidak terdapat perubahan keseimbangan atau rasio sitokin proinflamasi dengan sitokin antiinflamasi. Keadaan ini sesuai dengan kadar sitokin inflamasi IL-1 pada pasca uji tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra telah menjadi normal. Hipotesis nomor 2 dalam penelitian ini telah dibuktikan, rasio IL-1/IL-1Ra tetap tinggi yang menyatakan proses peradangan tetap berlanjut.

6.4 Hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan pada APA

Pada peradangan akut terjadi peningkatan sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra secara bersamaan. Telah dilaporkan pada berbagai penyakit, IL-1Ra berhubungan dengan beratnya penyakit, misalnya pada penyakit karena peradangan, infeksi, kerusakan paru akut dan kronis, disfungsi metabolik otoimun, penyakit karena proses imun dan keganasan (Dinarello, 1996). Pada penelitian ini ingin dilihat apakah terdapat hubungan sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan pada APA.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan sitokin IL-1Ra mempunyai korelasi sedang ($r = 0,61$; $p = 0,000$) pada pra uji dan pada pasca uji ($r = 0,64$; $p = 0,000$) dengan semua variabel peradangan. Sitokin IL-1 tidak mempunyai korelasi pada pra uji maupun pasca uji. Sitokin IL-1 dan IL-1Ra secara bersamaan mempunyai korelasi lemah ($r = 0,47$; $p = 0,008$) pada pra uji dan pada pasca uji ($r = 0,46$; $p = 0,011$) dengan semua variabel peradangan. Lihat pada Tabel 5.2.4

Penelitian Jouvenc dan kawan-kawan (1998), pada berbagai penyakit artritis kronis didapatkan IL-1Ra mempunyai korelasi positif dengan aktivitas penyakit dan kerusakan jaringan dengan nilai r antara 0,22 - 0,32, terutama dengan CRP ($r = 0,31$, $p = 0,000$) dan LED ($r = 0,24$, $p = 0,0001$). Disimpulkan peningkatan IL-1Ra pada artritis kronis dapat disamakan dengan adanya peningkatan APP antiinflamasi alamiah yang mencerminkan terjadi peningkatan produksi dan aktivitas IL-1 (Jouvenc *et al*, 1998). Penelitian pada artritis Lyme akut, didapatkan peradangan sendi menjadi lebih singkat apabila kadar IL-1 Ra lebih tinggi dan sebaliknya apabila kadar IL-1Ra rendah maka peradangan sendi akan berlangsung lebih lama (dikutip : Dinarello, 1996).

Pada penelitian ini, pada APA prauji terjadi peningkatan semua variabel peradangan dan peningkatan IL-1 dan IL-1Ra, serta terdapat hubungan sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan semua variabel peradangan. Dapat disimpulkan hipotesis ketiga dalam penelitian ini dapat dibuktikan, yaitu terdapat hubungan antara IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan baik pada prauji maupun pada pascapuji.

Keseimbangan sitokin proinflamasi IL-1 dan sitokin antiinflamasi IL-1Ra perlu mendapatkan perhatian, karena mempunyai hubungan dalam proses peradangan pada patogenesis APA. Keseimbangan sitokin kadar IL-1 dan IL-1Ra dapat merupakan target dalam penanganan APA di kemudian hari, misalnya pemberian obat sitokin antiinflamasi. Pada penelitian sel sinovium penderita artritis reumatoid didapatkan ketidak seimbangan produksi IL-1 dan IL-1Ra yang menyokong patogenesis proses peradangan kronis. Pemberian sitokin antiinflamasi terutama IL-4, IL-13 atau IL-10 dapat menurunkan proses peradangan akibat perubahan keseimbangan sitokin inflamasi dan antiinflamasi,

dengan terlihat penurunan produksi sitokin proinflamasi IL-1 dan peningkatan sitokin antiinflamasi IL-1Ra (Chomarat, 1995)

Sitokin IL-1 sebagai sitokin proinflamasi yang berperan dalam patogenesis penyakit, merupakan target dalam pengobatan pada artritis kronis (Van den Berg, 2000). Berbagai antisitokin digunakan untuk menghambat efek inflamasi dari IL-1. Sitokin IL-1Ra yang merupakan sitokin antagonis alami untuk menghambat efek biologik sitokin proinflamasi IL-1 telah banyak dicoba. Pada saat ini pemakaian IL-1Ra sebagai obat antiinflamasi sudah berkembang, dan dapat diberikan pada kelainan dengan proses peradangan dan memberikan harapan pada pengobatan artritis (Krishnan, 1999; Freeman & Buchman, 2001). Penelitian pada anjing coba yang diberikan *gene transfer* lewat pemberian *transduced synovial cell* melalui injeksi intraartikuler memperlihatkan peningkatan kadar IL-1Ra lokal dan memperlihatkan perbaikan kerusakan sendi. Penurunan kadar IL-1 dan peningkatan kadar IL-1Ra akan menyebabkan proses peradangan membaik (Pelletier, 1997) Telah banyak penelitian *control trial* pengobatan artritis reumatoid dengan IL-1Ra yang hasilnya efektif secara klinis (Bresnihan *et al*, 1999; Schiff, 2000). Pada 25 pasien artritis reumatoid dilakukan percobaan *double-blind placebo control trial*. Pada group yang diberikan IL-1Ra sintesis dosis 6mg/kgBB terjadi penurunan pembengkakan sendi yang bermakna (dikutip : Dinarello, 1996). Pada saat ini telah banyak dicoba obat anakinra, merupakan rekombinan IL-1Ra dipakai pada artitis reumatoid sebagai obat antiinflamasi yang hasilnya cukup meyakinkan (Hallegua & Weisma, 2002; Cohen *et al*, 2003)

Pemakaian IL-1Ra sebagai obat antiinflamasi pada kasus APA merupakan harapan di waktu mendatang, mengingat pada penelitian ini, pengobatan standar

dengan kolkhisin dan OAINS masih menunjukkan kadar sitokin IL-1 masih tetap tinggi dan proses peradangan tetap berlanjut. Keadaan ini terjadi diduga karena agen penyebab yaitu AU pada penelitian ini belum dinormalkan. Dalam proses peradangan apabila agen penyebab AU belum dinormalkan maka proses peradangan akan berlanjut dan akan menjadi kronis atau malah akan merusak dan mengganggu fungsi jaringan (Lotz, 2001). Pada penelitian ini, kadar AU pascauji masih tetap tinggi (8,51mg/dl) dan masih berbeda bermakna dengan kontrol ($p=0,003$). Karena pemakaian obat penurunan AU darah pada APA belum dianjurkan, guna menghindari terjadi perubahan atau penurunan kadar AU secara mendadak yang bisa menimbulkan peradangan bertambah berat (Bridges, 2001). Kadar AU darah merupakan satu-satunya prediktor utama untuk menimbulkan artritis pirai, maka disarankan setelah keadaan klinis APA membaik perlu diberikan penanganan untuk menurunkan kadar AU darah menjadi normal dan dilakukan pemantauan secara teratur (Lin *et al.* 2000).

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari pembahasan tersebut di atas dapat dibuat kesimpulan :

1. Pada APA prauji terjadi proses peradangan, karena terjadi peningkatan semua variabel peradangan (komplemen, leukosit darah, LED, CRP dan temperatur). Pada APA pascauji terjadi penurunan variabel peradangan LED dan komplemen mencapai normal, sedangkan variabel peradangan leukosit, CRP dan temperatur masih tetap tinggi. Proses peradangan pada APA masih tetap berlanjut, walaupun telah mendapatkan pengobatan dengan kolkhisin dan OAINS.
2. Pada APA prauji terjadi peningkatan secara bersamaan kadar sitokin IL-1 dan IL-1Ra. Pada APA pascauji, terjadi penurunan kedua sitokin IL-1 dan IL-1Ra, namun IL-1 kadarnya masih tetap tinggi, sedangkan IL-1Ra kadarnya menjadi normal. Proses peradangan pada APA tetap berlanjut karena kadar sitokin proinflamasi IL-1 masih tetap tinggi, sedangkan sitokin antiinflamasi IL-1Ra telah menjadi normal.
3. Pada prauji terjadi peningkatan rasio IL-1/IL-1Ra dan pada pascauji terjadi penurunan rasio IL-1/IL-1Ra, namun tidak berbeda bermakna dengan prauji. Rasio IL-1/IL-1Ra pada APA pascauji tetap tinggi yang mencerminkan proses peradangan berlanjut.
4. Terdapat hubungan antara sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel peradangan pada prauji dan pascauji. Jadi, terdapat hubungan sitokin IL-1 dan IL-1Ra dengan petanda peradangan pada APA.

7.2 Saran

1. Perlu penelitian lanjutan untuk mengukur IL-1 dan IL-1Ra serta variabel keradangan setelah mendapatkan obat penurun AU darah, untuk mengetahui hubungan IL-1 dan IL-1Ra dengan variabel keradangan setelah kadar AU darah menjadi normal.
2. Peningkatan dan kestabilan kadar IL-1 darah dan rasio IL-1/IL-1Ra pada APA stadium akut dapat digunakan sebagai petanda bahwa proses keradangan masih tetap berlanjut. Perlu tindakan segera yaitu penurunan kadar AU darah sebagai agen penyebab keradangan pada APA.
3. Perlu dipertimbangkan melakukan uji klinis pemakaian obat stokin IL-1Ra sintetik dalam penanganan keradangan pada APA.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas K, Lichtman AH, Pober JS, 1997. Cytokines. In **Cellular and Molecular Immunology**, Third Ed. Philadelphia London Toronto Montreal Sidney Tokyo: WB Saunder Comp. pp 249-277.
- Agudelo CA and Wise CM ,2001. Crystal deposition disease. In (Weismn MH, ME Weinbalt ME, Louie JS, eds). **The treatment of the Rheumatic Diseases**, Companion to Kelley's Textbook of Rheumatology, 2nd Ed. Philadelphia : WB Saunder Comp, pp 447-460.
- Arend WP, Malyak M, Smith MF, Whisenand TD, Slack JL, Sims JE, Giri JG and Dower SK. 1994. Binding of IL-1 α , IL-1 β and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptor and levels of soluble IL-1 receptor in synovial fluid. **J of Immunology** 154 : 4476-4774.
- Arend WP, Gabay C, Mima T and Guthridge C, 2000. IL-1 receptor antagonist isoform: antiinflammatory roles. **Proceeding 9th Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress**, Beijing,China, May 21-26, pp 83-85.
- Arend WP and Guthridge CJ, 2000. Biological role of interleukin 1 receptor antagonist isoforms. **Annals of the Rheumatic Diseases** 49 (Suppl 1) : i60-i64.
- Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM and Gabriel SE. 2002. Epidemiology of Gout : Is the Incidence Rising ? **J Rheumatol** 29 : 2403-2406.
- Banks RE, Wicher JT, Thompson D and Bird HA, 1998. Acute phase response. In (Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Gian DN). **Oxford textbook of Rheumatology**. 2nd Ed. Oxford : Oxford Univ.Press, pp 623-631.
- Beaulieu AD, McColl SR,1994. Diferential expression of two major cytokines produced by neutrophils, interleukin-8 and the interleukin-1 receptor antagonist, in neutrofil isolated from synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism** 37(6) : 855-859.
- Becker MA, Levinson DJ. 2001. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricaemia. In (Koopman WJ, ed). **Arthritis and Allied Conditions, A textbook of Rheumatology**. 14th Ed, Vol two. Baltimore: Williams & Wilkins a Wavelry Comp, pp 2281-2328.
- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musikic P. 1998. Teratment of rheumatoid arthritis with

- recombinat human interleukin-1 receptor antagonist. **Arthritis and Rheumatism** 41(12) : 1196-1204.
- Bridges SL, 2001. Gout Treatment. In (Klippel JH, ed). **Primer on the Rheumatic Diseases**, Ed 12. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation , pp 320-324.
- Brooks P, 1998. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In (Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Gian DN, eds). **Oxford textbook of Rheumatology**. 2nd Ed. Oxford : Oxford Univ Press, pp 575-580.
- Bum RB, 2000. **Introduction to Research**. 4th edition. Malaysia. Logman.
- Calabrese G, Simmond HA, Cameron JS, Davies PM, 1990. Precocious Familial Gout with Reduced Fractional Urate Clearance and Normal Purine Enzymes. **Quarterly J of Med** 75(277) : 441-450.
- Chang HY, Pan WH and Tsai KS, 2001. Hyperuricaemia and gout in Taiwan : results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-1996). **J Rheumatol** 28(7) : 1640-1646.
- Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, Stocker CJ, Jamar F, Gundel RH, Peters AM, Haskard DO, 1997. Endothelial Activation in Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Inflammation. **Arthritis & Rheumatism** 40(5) : 995-965.
- Chomarat P, Vannier D, Dechanet J, Rissoan MC, Banchereau J, Dinarello A, Miossec P, 1995. Balance of IL-1 receptor antagonist (IL-1 β) in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. **The J of Immunology** 154 : 1434 -1439.
- Clancy RM, Amin AR and Abramson SB, 1998. **Arthritis & Rheumatism** 41(7) : 1141-1151.
- Clemets PJ and Paulus HE, 1997. Nonsteroidal Antirheumatic Drugs. In (Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds). **Textbook of Rheumatology**, Vol. 1, 5th Ed. Philadelphia : WB Saunder Comp, pp 707-740.
- Cohen SB, Woolley JM and Chan WW. 2003. Interleukin 1 receptor Antagonist Anakinra Improves Functional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol**. 30(2) : 225-231.
- Crow MK, 2001. Structure and function of monocyte/macrophage and other antigen-presenting cells. In (Koopman WJ, ed). **Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology**. 14th ed, Vol 1. Lippincott, Philadelphia. William & Wilkins. pp 317-336.

- Darmawan J, Valkenburg HA, Muirden KD, Wigley RD, 1992. The epidemiology of gout and hyperuricemia in a rural population of Java. **J Rheumatol** 19 : 1595-1599.
- Davias II, 1997. Cytokine. In **Introductory Immunobiology**. London, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras : Chapman & Hall. pp 279-295.
- Dayr JM, 1991. Chronic inflammatory joint diseases: Natural inhibitor of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α . **J Rheumatol** 18(supp 27) : 71-75.
- Dayr JM and Arend WP, 1997. Cytokines and Growth Factors. In (Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds). **Textbook of Rheumatology**, 5th Ed. Philadelphia: WB Saunder Comp, pp 267-286.
- Dinarello CA, 1996. Biologic basis for Interleukin-1 in Disease. **Blood** 87(6) : 2095-2147.
- Dinarello CA, 2000a. The role of interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. **N Engl J of Med** 343(10): 732-734.
- Dinarello, CA. 2000b. Proinflammatory cytokines. **Chest** 118(2) : 503-508.
- Edwards NL, 2001. Gout Clinical and Laboratory features. In (Klippel JH, ed). **Primer on the Rheumatic Diseases**, Ed 12. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation , pp 313-319.
- Eichenfield LF, Johnston RB, 1994. The Complement System. In: (Sigal I.H, Ron Y, eds). **Immunology and Inflammation, Basic and Clinical Consequences**. New York : McGraw-Hill. pp 359-386.
- Emmerson, BT, 1983. **Hyperuricemia and Gout in Clinical Practice**. Sydney: ADIS Health Science Press.
- Emmerson, BT, 1996. The Management of Gout. **N Engl J of Med** 334(7) : 445-451.
- Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Paine MM, Whisenand TD, Zvaifler NJ, Arend WP, 1994. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. **Arthritis & rheumatism** 37(5) : 644-652.
- Freeman BD and Buchman TG. 2001. Interleukin-1 receptor antagonist as therapy for inflammatory disorders. **Expert Opin Biol Ther** 1(2): 301-308.
- Furst DE, and Hillson J, 2001. Aspirin and other Nonsteroidal Antiinflammatory Drug. In (Koopman WJ, ed). **Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology**. Vol 1, 14th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins. pp 665-716.

- Gibson T, Waterworth R, Hatfield P, Robinson G, Bremner K, 1984. Hyperuricaemia, Gout and Kidney Function in New Zealand Maori Men. **British J of Rheumatology** 23 : 276-282.
- Hallegua DS and Weisma MH, 2002. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonist in human diseases. **Annal of Rheumatic Diseases** 61 (11) : 960-967.
- Jouvenet P, Vannier E, Dinarello CA, Miossec P, 1998. Elevated of soluble interleukin-1 receptor type II and interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic arthritis. Correlation with marker of inflammation and joint destruction. **Arthritis & Rheumatism** 41(6) : 1083-1089.
- Kaniati M. 2000. High-sensitivity C-reactive protein. **Informasi Laboratorium Prodia** 2 : 1-5.
- Katzung BG and Furst DE, 1998. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; Nonopoid Analgesics; Drug Use in Gout. In (Katzung BG, ed). **Basic Clinical Pharmacology**. A Lange Medical Book, Seventh Ed., Appleton & Lange A Simon & Schuster Comp, pp .578-599.
- Kelley WN, Wortmann RL, 1997. Gout and Hyperuricemia. In (Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds). **Textbook of Rheumatology**, 5th Ed. Philadelphia: WB Saunder Comp, pp 1314-1350.
- Kevil CG and Bullard DC, 2001. Cell adhesion molecules in the rheumatic diseases. In (Koopman WJ, ed). **Arthritis and Allied Conditions, A textbook of Rheumatology**. Vol 1, 14th ed. Baltimore: Williams & Wilkins a Wavelry Comp, pp 478-489.
- Klippel Jh, 2001. Appendix 1 Criteria for the classification and diagnosis of the rheumatic diseases. In (Klippel JH, ed). **Primer on the Rheumatic Diseases**. E d 12. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation , pp 631-648.
- Krishnan BR, 1999. Interleukin-1 receptor antagonist gene therapy for arthritis. **Curr Opin Mol Ther** 1 (4): 454-457.
- Lin KC, Lin HY and Chou P, 2000. The interaction between uric acid and other risk factors on development of gout among asymptomatic hyperuricaemic men in a prospective study. **J Rheumatol** 27 : 1501-1505.
- Lotz MK, 2001. Cytokines and their receptors. In (Koopman WJ, ed). **Arthritis and Allied Conditions, A textbook of Rheumatology**. Vol 1, 14th ed. Baltimore: Williams & Wilkins a Wavelry Comp, pp 436-477.
- Lowe WL and DaSilva BL. 1998. Cytokines. In (Jameson. Collins, eds) **Principle of Molecular Medicine**. Totowa New Jersey : Humana Press, pp 267-271.

- Ma'at S, 2001. **Inflamasi**. Laboratorium/Instalasi Patologi Klinik FK UNAIR/RSD Dr. Soetomo Surabaya, Surabaya : Interbat.
- Madyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH, 1995. Perkiraan jumlah sampel . Pada (Sastroasmoro s, Ismail S. Eds). **Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis**. Jakarta : Binarupa Aksara, hlm 187—212.
- Maini RN, 1997. Rational and mechanism action of anty-cytokine and cytokin therapy in rheumatoid arthritis. **Proceeding XIXth ILAR Congress of Rheumatology**. Singapore, pp 320-321.
- Malyak M, Smith MF, Abel AA, and Arend WP, 1994. Peripheral blood neutrophil production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin 1- β . **J of Clin Immunol** 14(1) : 20-30
- Manciro E, Lopez-Armanda MJ, Fernandez-Suciro JL, Lema B, Galdo F and Blanco FJ, 2001. Aceclofenac Increases the Synthesis of Interleukine β -1 Receptor Antagonist and Decrease the Production of Nitric Oxide in Human Articular Chondrocytes. **J Rheumatol** 28: 2692-2699.
- Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, Okhawara S, Takagi K and Yoshinaga M, 1995. Neutrophil Accumulation and Activation by Homologus IL-8 in Rabbit. **J of Immunol** 154 : 5418-5425.
- Modzhitov R and Janeway C, 2000. Innate immunity. **N Engl J of Med** 343(5) : 338-344.
- Miossec P, 2002. Anti-interleukin 1 α autoantibodies. **Ann Rheum Dis** 61 : 577-579.
- Moro F, Ogg Cs, Simmonds HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB Duley JA, Davis PM, 1991. Familial juvenile gout with renal urate hypoxcretion preceding renal disease. **Clin Nephrol** 35(6) : 263-269.
- Murden KD, 2000. Gout, an increasing problem in the Asia-pacific region. **Abstracts 9th Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress, Beijing, China, May 21-26, p p 80.**
- Naccache Pfl, Bourgoin S, Plante E, Roberge CJ, de Meclidis R, Lussier A and Poubelle PE. 1993. Crystal induced neutrophil activation. II. Evidence for the activation of a phosphatidylcholine-specific phospholipase D. **Arthritis and Rheumatism** 36(1) : 117-125.
- Opal SM and DePalo VA, 2000. Anti-inflammatory cytokines. **Chest** 117 : 1162-1172.

- Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher Jr HR. 1993. Change in the Protein Coating Monosodium Urate Crystals during Active and Subsiding Inflammation. *Arthritis & Rheumatism* 36(9) : 1274-1285.
- Penrose JF and Auisten KF, 1997. Prostaglandins, Leukotriens, and related Compounds. In (Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. eds) **Textbook of Rheumatology**, Vol.1, 5th Ed. Philadelphia : WB Saunder Comp, pp 287-301.
- Peterson F, Symes Y, Springer P, 1999 (Copstead LC, ed.) **Perspective on Pathophysiology**. Philadelphia : WB Saunder Comp, pp 173-1995.
- Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu EI, Jovanovic D, Fernandes JC, Martel—Pelletier J,1997. In vivo supression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis and Rheumatism* 40(6) : 1012-1019.
- Priuer AM, Kaufmann MT, Griscelli D, Dayer JM,1987. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chroic arthritis. *The Lancet* Nov 28 : 1240-1242.
- Pue CA, Mortensen RF, Marsh CB, Pope HA, and Wewers MD, 1996. Acute phase levels of C-reactive poretin enhance IL-1 β and IL-1Ra production by human blood monocytes but inhibit IL-1 β and IL-1Ra production by alveolar macrophage. *J of Immunology* 156 : 1594-1600.
- Puig JG, Miranda ME, Mateos FA, Picaso ML, Jimenez ML, Calvin TS, Gil AA,1993Hereditary nephropathy associated with hyperuricaemia and gout. *Arch Intern Med* 153(3) : 357-365.
- Raka Putra T, Schumacher Jr RH, 2000. Hyperuricaemia in families of Balinese patient with gout. *Abstracts 9th Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress*, Beijing,China, May 21-26, pp 117.
- Roberge CJ, Medicis RD, Dayer JM, Rola-Pleszczynski, Nacchache PH and Poubelle PE, 1994. Crystal-induced neutrophil activation. V. Differential production of biologically active IL-1 and IL-1 receptor antagonist. *J of Immunology* 152 : 5485-5494.
- Roberge CJ, Poubelle PE, Beaulieu AD, Heitz D, and Gosselin J, 1996. The IL-1 and IL-1Ra receptor antagonist (IL-1Ra) response of human neutrophils to EBV stimulation. Preponderance of IL-1Ra detection. *J of Immunology* 154 : 4884-4891.
- Reiter E , Brown MA, Emmond J,1995. Familial hyperuricaemic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 25(2) : 235-241.

- Robert WN, Liang MH, and Tern SH, 1987. Colchisin in Gout. Reassessment of Risk and Benefits. *JAMA* 257(14): 1920-1922.
- Rosenthal AK, 1998. Crystal Arthropathies. In (Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds). *Oxford Textbook of Rheumatology*, 2nd ed. Oxford : Oxford University Press, pp 1556-1581.
- Saunders CS, 1998. Gout: Applying current knowledge. *Patient Care*. May 30 : 125-139.
- Schiff MH, 2000. Role of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonis in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59(supp) : i103-i108.
- Schumacher Jr HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Jennifer Ng, Tate GA and Molina J, 2002. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 324 : 1488-1492.
- Seitz M, Zwicker M and Villiger PM, 2003. Pretreatment Cytokine Profiles of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Serum from patients with Rheumatoid Arthritis in Different American College of Rheumatology Response Group to Methotrexate. *J Rheumatol*. 30(1) : 28-35.
- Serhan, CN. 2001. Eicosanoids. In (Koopman WJ, ed). *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*, Vol 1, 14th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins. pp 515-535.
- Schiff MH, 2000. Role of interleukin-1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59(suppl 1) : i103-i108.
- Shiffeld EA, 1993. Chronic inflammation. *Surgery*. International Edition 22 : 425-428.
- Schlessma JJ, 1982. Sample Size, In: *Case-Control Studies, Design, Conduct, Analysis*. New York Oxford : Oxford University Press, pp.144-170.
- Simmonds HA. 1994 Purine and pyrimidine disorder. In *The inherited metabolic diseases*. 2nd ed, Edinburg : Churchill Livingstone. pp 297-349.
- Stein CM and Pincus T, 1997. Glucocorticoid. In (Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds). *Textbook of Rheumatology*, Vol.1, 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Comp. pp 787-803.
- Takabayashi T, Vannier E, Clark BD, Margolis NH, Dinarello CA, Burke JF and Celfand JA. 1996. A new biologic role for C3a and C3desArg. Regulation of TNF- α and IL-1 β synthesis. *J of Immunology*. 156 : 3455-3460.

- Terkeltaub RA.,1995. Gout : question that still need to be answered. *Annal of Rheumatic Diseases* 54 : 79-81.
- Terkeltaub RA.,2001. Pathogenesis and treatment of cristal-induced inflammation. In , (Koopman WJ, ed). *Arthritis and Allied Conditions, A textbook of Rheumatology*. Vol 2, 14th ed. Baltimore : Williams & Wilkins Wavelry Comp, pp 2329-2347.
- Terkeltaub RA, 2001a. Gout, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In (Klippel JH. ed). *Primer on the Rheumatic Diseases*, 12 th ed. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation. pp 305-319.
- Terkeltaub RA, 2003. Cout. *N Engl J Med* 349;17. www.nejm.org. October 23, 2003 : 1647-1654.
- Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, Hara M and Kamatani N, 2002. The inflammatory Process in the Mechanism of Decrease Serum Uric Acid Concentrations During Acute Gouty Arthritis. *J Rheumatol* 29(9): 1950-1953.
- Van den Berg WB, 2000. Arguments for interleukin 1 as a target in chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 59(suppl) : i81-i84.
- Volanakis JE, 2001. Acute-phase protein in Rheumatic disease. In (Koopman WH, ed). *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*. Vol 1, 14th ed. Philadelphia : Lippincott William& Wilkins, pp 504-514.
- Walker BAM and Fantone JC, 1994. The inflammatory responses. In (Sigal LH, Ron Y, eds). *Immunology and Inflammation, Basic and Clinical Consequences*. New York : McGraw-Hill , pp 359-386.
- Walport MJ and Duff GW, 1998. Cells and Mediators. In (Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2nd ed. Oxford : Oxford University Press. pp 503-524.
- Ward MM, 1995. Evaluating laboratory testing. *Arthritis and Rheumatism* 38 (11) : 1555-1563.
- Weinberger A, 1995. Gout , uric acid and cristal induced inflammation. *Curr Opin Rheumatolo* 7(4) : 359-363.
- WHO, 1992. Rheumatic diseases, *Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, pp 55-58.
- Widodo JP,1993. Studi case control. In (Troeboes P,Aboe Amar J, Linardi W, eds). *Metode Penelitian dan Statistik Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press, hlm 19-26.

LAMPIRAN

Lampiran I Surat Persetujuan (*informed consent*)

Denpasar, 14 Febroan 2002

Kepada Yth :

Bpk/Ibu/Sdr

Penderita Hiperurisemia (peningkatan kadar asam urat)

Di

Tempat.

Salam hangat,

Dengan ini saya sampaikan, penelitian saya untuk pendidikan S3 saya di Surabaya adalah reumatik asam urat. Dalam catatan di tempat praktek saya Bpk/Sdr pernah , menderita reumatik asam urat dan hiperurisemia atau peningkatan kadar Asam Urat dalam darah.

Untuk itu, khusus penderita reumatik dan hiperurisemia saya kirim surat ini untuk menginformasikan dan sekaligus mengundang untuk mendapatkan pemeriksaan ulangan secara gratis. Pemeriksaan tersebut termasuk pemeriksaan laboratorium.

Datanglah segera :

di RSU Manuaba,

a. pada hari Selasa, Rabu, dan Kamis.

jam 18.00-20.00.

Silahkan telepon 0361.426393 (RSU Manuaba) untuk pendaftaran

b.apabila di luar hari tersebut : dapat hubungi melalui telp. 0361.432236

atau HP. 08123811354.

Mengingat bahan pemeriksaan laboratorium sangat terbatas, diharapkan datang paling lambat akhir bulan Mei 2002 . Setelah bulan ini apabila bahan laboratorium masih tersedia akan saya layani (harap menghubungi saya terlebih dahulu)

Catatan :

Surat ini harap dibawa pada saat pemeriksaan.

Informasi lengkap untuk keikutsertaan dalam penelitian ini terlampir

Salam .

Dr. Tjok. Raka Putra SpPD-KR

Alamat praktek :

RSU Manuaba

Jl Cakraaminoto, no.28

Denpasar

**Informasi Keikut Sertaan Dalam
PENELITIAN HUBUNGAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN
IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra)
PADA KERADANGAN ARTRITIS PIRAI.**

Apabila Bpk pada saat ini menderita atau mengalami serangan reumatik asam urat yang kambuh secara mendadak (arthritis pirai atau gout akut), akan kamiikutkan dalam penelitian ini.

Berhak :

1. Mendapatkan pengobatan standar secara gratis :

Hari pertama .:

a. Dilakukan wawancara tentang penyakitnya, pemeriksaan fisis sendi dan pemeriksaan laboratorium(darah).

b. Mendapatkan pengobatan , dengan

1. Kolkhisin 3 x satu tablet /hari, selama 3 hari dan dilanjutkan 2 x satu tablet selama 4 hari

2. Indometasin tablet 3 kali 50 mg/hari (2 tablet a` 25 mg) selama 7 hari

Setelah satu minggu pengobatan :

Dilakukan wawancara, pemeriksaan fisis sendi dan pemeriksaan laboratorium darah.

2. Berhak mengetahui semua hasil semua yang berkaitan dengan penelitian

3. Mendapatkan pengobatan secara cuma-cuma, apabila mengalami efek samping dari penelitian ini.

Berkewajiban

1. Untuk mengikuti prosedur penelitian

2. Menyampaikan segala keluhan sebelum atau sesudah penelitian ini selesai.

Segala hal yang belum diatur dalam *informed consent* ini dapat dibicarakan dengan peneliti.

Peneliti.

Dr.Tjok. Raka Putra

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya,

Nama : IR. PUTU SUGAMA CAHYANTI

Laki, Usia : 51 tahun

Mamat : Jl. PEGAHU LU ... 21/11A.30

DENPASAR . Telp. 429017.

Menyatakan bersedia ikut sebagai pasien dalam

PENELITIAN PERAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra) PADA KERADANGAN ARTRITIS PIRAI.

Yang dilaksanakan oleh dr Tjok Raka Putra pada tahun 2002

Mengetahui peneliti,

Dr Tjok Raka Putra

Denpasar, 26.7.2002

Pasien yang ikut dalam penelitian.

(IR. PUTU SUGAMA CAHYANTI)

Lampiran 2 Keterangan Kelainan Etik (*Ethical Clearance*)



Jemberata No. 1, Denpasar

UNIT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN (LITBANG)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA/
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DENPASAR



☎ 227911 (P.227)

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(ETHICAL CLEARANCE)

No : 02/Skr/1/2002

Komis Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Sanglah Denpasar setelah mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan bahwa penelitian di atas adalah

"Hubungan Interleukin-1 dan IL-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) dengan peradangan pada Arthritis Pirai Akut"

Peneliti Utama : Tjokorda Raka Putra

Unit Penelitian Tempat Penelitian : Poliklinik Penyakit Dalam RS Sanglah Denpasar dan Praktek Swasta (SP) Manuha

Dinyatakan Etik Etik

Denpasar, 28 Januari 2002

Unit Penelitian dan Pengembangan
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Rumah Sakit Sanglah Denpasar
Ket...

Komis Etik Penelitian
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Rumah Sakit Sanglah Denpasar
Ket...

Prof. Dr. dr. Gede Pitu Sugiarta, Sp.PD(K) (M)
NIP. 19500301925

Prof. Dr. dr. I Made Bakta Sp.PD(K) (M)
NIP. 1950763490

Lampiran 3 Form Penelitian

**Lab./SMF Penyakit Dalam FK UNUD / RSUP Denpasar,
Divisi Reumatologi-Alergi**

Alamat: Lab./SMF Penyakit Dalam FK UNUD / RSUP Denpasar Bali
Telp.Kantor : (0361)243644. Fax (0361)235982.
Telp.rumah (0361)432236 Fax (0361) 759630

**FORMULIR PENELITIAN PERAN INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN
IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1Ra)
PADA KERADANGAN ARTRITIS PIRAI , 2000**

Identitas :

1. Nomor kode :
2. Nama :
3. Alamat : Jl., Banjar,
Desa Kecamatan
Kabupaten :, Kode Pos :
Telpon (.....).....
4. Laki
5. Umur : Tahun
6. Agama :
7. Asal keluarga (Desa, Kabupaten)
6. Pendidikan :
7. Pekerjaan :

Riwayat penyakit reumatik : (I: Awal pemeriksaan)

1. Apakah saat ini sedang menderita pada sendi :
1.1. Sejak kapan keadaan ini terjadi: hari
1.2. Kejadian pertama? *ya tidak (berapa kali tahun)*
1.3. Sendi kanan, kiri atau keduanya? *Kanan / kiri keduanya*
1.4. Keluhan yang dirasakan? *Sakit bengkak kemerahan/ sulit digerakkan*
1.5. Apakah menderita demam? *Ya tidak*
Apabila ya, apakah : *panas tinggi (dengan menggigil) / ringan (sumer2)*
2. Faktor pencetus, sebelumnya
2.1. Makan makanan tinggi purin? *ya tidak*
2.2. Minum minuman beralkohol *ya tidak*
2.3. Terjadi benturan/trauma pada sendi tersebut *ya tidak*
2.4. Makan obat apa sebelumnya
3. Pernah menderita nyeri atau bengkak secara mendadak (waktu dabulu) ?
3.1. pada ibu jari kaki *ya tidak*
3.2. pada jari kaki *ya tidak*
3.3. sejak kapan pertama kali menderita keadaan ini? *bl/th.*
3.4. kapan terakhir menderita keadaan ini? *....bl/th yang lalu.*
3.5. berapa kali setahun menderita keadaan ini? *... per tahun*
4. Apakah pada saat ini terdapat benjolan pada sendi? *ya tidak*
Apabila ya :
4.1. Pada sendi apa? *Pada sendi*
4.2. Sejak kapan pertama kali kelihatan? *... tahun bulan*

5. Apakah pernah memeriksakan kadar asam urat dalam darah? *ya / tidak*
 5.1. Apabila ya, Apakah dinyatakan tinggi? *ya / tidak*
 5.2. Apabila tinggi, berapa hasilnya mg/dl (yang terakhir)
 5.3. Kapan pertama kali kadar asam urat darah dinyatakan tinggi?...*bulan/tahun*
 6. Apakah pernah menderita kencing batu? *ya / tidak*
 6.1. Apabila ya, diketahui menderita karena : *a / b*
 a. Mengeluh keluar seperti pasir atau batu pada saat kencing
 b. Hasil pemeriksaan rotgen atau USG
 7. Apakah ada keluarga yang pernah menderita keluhan reumatik seperti di atas? *ya / tidak*
 Apabila ya, Hubungan keluarga dengan saudara adalah :
 Kakeki/ Ayah / saudara laki/ saudara perempuan/ anak

Riwayat minuman, makanan, pemakaian obat dan penyakit lain

1. Apakah senang minum minuman mengandung alkohol? *ya / tidak*
 Apabila Ya,
 1.1. Jenisnya : *Tuak / Arak / Brem / Bir / lain2 (.....)*
 1.2. Jumlah : *Satu / dua / tiga / empat / gelas / botol*
 1.3. Setiap : *.....hari / minggu / bulan*
 2. Apakah senang makan lawar? *ya / tidak*
 Apabila ya,
 2.1. Jenis lawar : *lawar isi / lawar kelapa / lawar sayur*
 2.2. Berapa kali sebulan? *(1 / 2 / 3 / 4 / lebih)*
 3. Apakah pada saat ini sedang memakan obat? *ya / tidak*
 Apabila Ya
 3.1. Obat untuk penyakit apa? :
 3.2. Nama obat? :
 4. Apakah pernah menderita penyakit lain? *ya/tidak*
 Apabila ya :

Perjalanan penyakit (II: akhir penelitian) :

1. keluhan sakit sendi setelah pengobatan : a. tetap, b. berkurang, c. hilang *a/b/c*
 2. Keluhan hilang / berkurang dalam berapa hari : *... hari*
 3. Keluhan panas :a. tetap, b. berkurang, c.hilang *a/b/c*
 4. Keluhan panas hilang dalam berapa hari *...hari*
 5. Keluhan lain :

Pemeriksaan fisis (I : Awal pemeriksaan, II: setelah pengobatann)

Pemeriksaan Fisis sendi (f)

- | | |
|---|--|
| f1. bengkak sendi (ukuran ...cm) | f5. Fluktuasi
(a. tes desak b. tes fluktuasi) |
| f2. Warna :a)merah, b) coklat, c) hitam d) normal | f6. gangguan gerakan sendi |
| f3. nyeri tekan (grade 0/1/2/3) | f7. kripitasi sendi |
| f4. tofus,(ukuran....cm, jumlah...) | f8. Ankilosa. |

Berilah tanda + (apabila ada) atau - (apabila tak ada) dan tanda yang sesuai

No	Lokasi sendi D/S	f1		f2		f3		f4		f5		f6		f7		f8	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1.																	
2.																	
3.																	
4.																	
5.																	

Keterangan :

D = dextra, S = sinistra, I = pemeriksaan awal, II = pemeriksaan akhir (setelah pengobatan)

Pemeriksaan fisis umum :

Datang dengan keadaan :

	I Awal pemeriksaan	II Setelah pengobatan
a. Jalan normal		
b. Jalan dengan kesakitan		
c. jalan dengan dipapah /memakai tongkat		
d. Digendong/memakai kursi roda		

Tinggi Badan :cm, Berat Badan :Kg.

T/D (awal :mmHg, akhir :mmHg,)

Nadi (awal :/mnt, akhir :/mnt)

Temperatur (awal :°C, akhir :°C)

Telinga : tofus : + / - , lokasi : ukuran :x.....mm

Ekstraartikuler:

Hasil laboratorium

	I. Data awal	II. Data akhir
AC serum		
Komplemen		
E/ED		
CRP		
Leukosit		
IL-1		
IL-1Ra		

Keterangan :

Derajat nyeri (dengan palpasi)

- Derajat nyeri 0 = tidak terasa nyeri
+ 1 = penderita mengatakan nyeri
+ 2 = penderita mengatakan nyeri dan muka menyeringai karena kesakitan
+ 3 = penderita mengatakan nyeri dan menarik anggota tubuh (sendi) karena nyeri.

Fungsional sendi (Menurut ARA)

- F I : Fungsi normal dengan atau tanpa keluhan
F II : Terdapat gangguan fungsi, mampu melakukan aktivitas normal tanpa bantuan atau dengan alat
F III : aktivitas terganggu, kegiatan dengan bantuan atau alat khusus
F IV : Ketergantungan menyeluruh.



Lampiran 4 Prosedur Pemeriksaan IL-1 β dan IL-1Ra serum

1. Prinsip

Cara ini memakai prinsip *the quantitative sandwich enzymeimmunoassay technique*.

Microplate dilapisi dengan antibodi spesifik terhadap IL-1 β /IL-1Ra. Sampel akan terikat pada antibodi pada *microplate*. Penambahan konjugat antibodi enzim-poliklonal akan membentuk ikatan dengan sampel antibodi pada *microplate*. Setelah pencucian dan penambahan substrat akan terbentuk warna yang sebanding dengan konsentrasi IL-1 β /IL-1Ra. Pembentukan warna diperkuat dengan penambahan *solution amplifier*. Konsentrasi IL-1 β /IL-1Ra ditentukan dengan menggunakan kurva standar.

2. Metode

Memakai metode ELISA

a. Jenis sampel : Serum EDTA

Biarkan sampel membeku 30 menit kemudian disentrifugasi selama 10 menit 1000xg.

b. Jumlah sampel minimal 150 μ l.

Stabilitas : stabil apabila dibekukan -20°C.

3. Reagen

a. Jenis reagen : Quantikine ® HS Human IL-1 β dan : Quantikine ® Human IL-1Ra

b. Stabilitas : sampai kedaluwarsa pada temperatur 2-8°C dan sampai 1 bulan pada 2-8°C setelah kemasan dibuka.

	no kode	nama	alamat	usia	agama	asal	pendik	pekerj	diagnos	sendi	sejah
1	2878722002	Sujana C	Der.	51	Hin	Ksu	SI	PNS	AP	perg kak	7
2	53733295	Renu M	Der.	45	Hin	Kar	SI	PNS	AP	perg kak	1
3	688210026	Manikan	Der.	70	Hin	Bul	SMA	Tan	AP	lutut	3
4	7747082002	Nurandia	Jem	37	Hin	Jem	SMA	Id	AP	kaku	5
5	10882722002	Kastama	Bac	51	Hin	Bad	SMA	PNS	AP	perg kak	7
6	16884432002	Mundra	Bac	65	Hin	Bad	SD	Tan	AP	kaku	3
7	1948961296	Joni	Tab	53	Hin	Tab	SMA	PSw	AP	kaku	1
8	2148951296	Sukerena	Bac	59	Hin	Bul	SMA	PSw	AP	MTPi	5
9	225195497	Witrawan	Bac	55	Hin	Jem	SMA	PSw	AP	perg kak	7
10	23886332002	KelupGir	Bad	62	Hin	Bad	SMP	ABR	AP	Perg kak	1
11	25	Marka	Den	55	Hin	Den	SMA	PNS	AP	MTPi	5
12	26888632002	Sunadani	Jem	60	Hin	Tab	S	PSw	AP	kaku	4
13	32890732002	YusufR	Den	40	isl	Lua	SI	PSw	AP	MTPi	3
14	34891432002	Warsah	Den	51	Hin	Tab	SM	PSw	AP	kaku	4
15	35894142002	TaliseA	Den	70	Kn	Lua	SM	ABR	AP	kaku	3
16	29890232002	TirtaPt	Den	46	Hir	Den	SMA	PSw	HU		
17	185377797	CenongG	Ban	51	Hir	Ban	SMA	PSw	HU		
18	20885532002	Sumarjay	Den	42	Hin	Den	SMA	ABR	HU		
19	304705996	SuwajaB	Gia	60	Hin	Ga	SMP	PNS	HU		
20	61261198	PujalB	Gir	61	Hin	Gir	SMP	PSw	HU		
21	332137992	Martius	Der	39	Kn	Den	SM	PSw	HU		
22	43893442002	SuthaW	Der.	60	Hin	Den	SMA	PNS	HU		
23	465394897	RegogM	Bad	60	Hin	Bad	SD	PSw	HU		
24	485441897	Supratma	Der.	56	Hir	Bad	SI	PSw	HU		
25	5086122001	IyidMd	Ga	70	Hir	Ga	SMA	PNS	HU		
26	51	Rustini	Den	62	Is	Lua	SMA	PSw	HU		
27	52900225	SuataM	Gia	70	Hir	Ga	SMA	PSw	HU		
28	53735152000	DyegogG	Der	58	Hir	Tab	SI	PNS	HU		
29	54730752000	Sopranam	Der.	57	isl	Lua	S	PSw	HU		
30	57826872001	SugataY	Den	64	Bur	Lua	SMA	PSw	HU		

[...]

	kdpertm	frekwyad	kehsend	dema	perthth	terakhbl	rata2th	benjolan	benjpada	kencbat
1	tid	2	s.b.k	ya	6	4	2	tid		tid
2	tid	5	s.b.k.sg	ya	22	4	5	tid		ya
3	tid	3	s.b.sg	tid	5	1	3	tid		tid
4	tid	20	s.b.k.sg	ya	3	1	20	ya	pergi ka	tid
5	ya	1	s.b.sg	ya	3	12	3	tid		tid
6	tid	3	s.b.k.sg	ya	10	1	12	tid		tid
7	tid	3	s.b.k	ya	3	2	3	tid		ya
8	tid	4	s.b.k.sg	ya	6	2	4	ya	sak	tid
9	tid	2	s.b.k	ya	5	2	2	tid		ya
10	tid	3	s.b.	tid	8	4	3	ya	siku	tid
11	tid	5	s.b.k.sg	ya	5	1	5	ya	MTP1	ya
12	tid	1	s.b.sg	tid	1	4	1	tid		tid
13	tid	3	s.b.k.sg	ya	5	1	5	ya	MTP1	tid
14	tid	3	s.b.sg	tid	4	1	3	tid		ya
15	tid	4	s.b.k.sg	tid	1	3	3	tid		tid
16								tid		tid
17								tid		tid
18								tid		tid
19								tid		ya
20								tid		ya
21								tid		tid
22								tid		tid
23								tid		ya
24								tid		tid
25								tid		tid
26								tid		tid
27								tid		tid
28								tid		tid
29								tid		tid
30								tid		tid

	keluarga1	keluarga2	alkohol	kejar	ppkel1	ppkel2	psendi	lokain	simtisen	psend
1	ya	ibu	tid	ya	b	3	bergikak		tid	f1,2,3,9
2	ya	ayah	tid	ya	b	1	bergikak	lutut	tid	f1,2,3,9
3	ya	sdri	tid	ya	b	2	lutut		tid	f1,2,3,5,6
4	tid		tid	ya	c	1	kaki		tid	f1,2,3,
5	tid		tid	ya	b	2	pergikak	MTPi	tid	f1,2,3,6,9
6	ya	masi	tid	ya	b	3	kaki	MTPi	tid	f1,2,3,6,9
7	tid		tid	ya	c	3	pergikak		tid	f1,2,3,4,9
8	ya	ayah	tid	tid	c	2	MTPi	Tangan	tid	f1,2,3,4,9
9	ya	ayah	tid	ya	c	1	pergikak		tid	f1,2,3,5,9
10	tid		tid	ya	c	1	pergikak		tid	f1,2,3,4
11	tid		tid	tid	c	3	MTPi	Kaki	tid	f1,2,3,4,6,9
12	tid		tid	ya	c	3	kaki		tid	f1,2,3,9
13	tid		tid	tid	b	2	MTPi		tid	f1,2,3,4,6,9
14	tid		tid	ya	b	3	kaki	genu	tid	f1,2,3,5,9
15	tid		ya	tid	c	2	kaki	MPI	tid	f1,2,3,9
16	tid		tid	ya						
17	tid		tid	ya						
18	ya	ayah	tid	ya						
19	ya	ayah	tid	ya						
20	ya	ayah	tid	ya						
21	tid		tid	ya						
22	ya	ayah	tid	ya						
23	ya	sdri	tid	ya						
24	tid		tid	ya						
25	tid		tid	ya						
26	tid		tid	tid						
27	tid		tid	ya						
28	ya	ayah	tid	ya						
29	tid		tid	tid						
30	tid		tid	tid						

	11a	11b	12a	12b	13a	13b	14a	14b	15a	15b	16a	16b	17a	17b	18a	18b
1		65	a	b	3	1	tida	tida								
2	70	65	a	b	2	0	tida	tida								
3	80	65	b	d	3	0	tida	tida	a							
4	55	47	a	b	3	1	tida	tida								
5	78	72	a	c	3	1	tida	tida			+					
6	55	53	a	d	3	0	tida	tida			+					
7	73	72	a	c	2	0	ada	ada								
8	106	102	a	c	3	0	ada	ada								
9	63	63	b	d	3	0	tida	tida			+					
10	70	65	b	c	2	0	ada	ada								
11	113	102	a	c	3	1	ada	ada			+					
12	45	44	a	c	2	0	tida	tida								
13	99	92	a	c	3	0	ya	ya			+					
14	47	45	a	c	2	0	tida	tida			+					
15	67	62	b	d	2	0	ada	ada								
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																

	19 a	19 b	fsum a	fsum b	fungsi a	fungsi b	perbedaan	td	bb	rbw	rbwL	temp a	temp b
1	+		b	a	2	:	3	162	73	117.73	gem	37.0	36.4
2	+		b	a	2	:	3	163	55	87.30	kur	37.5	36.8
3	+		c	a	3	:	2	170	62	88.57	kur	36.2	36.4
4	+		c	a	4	:	1	172	80	111.11	gem	37.4	36.4
5	+		b	a	2	:	2	165	73	112.30	gem	37.2	36.2
6	-		b	a	2	:	3	165	60	92.30	nor	38.2	37.2
7	-		b	a	2	:	3	165	70	107.69	nor	37.2	36.6
8	-		b	a	2	:	2	150	77	154.00	gem	37.6	36.6
9	+		b	a	2	:	1	170	65	92.85	nor	36.3	36.1
10			b	a	2	:	1	165	88	135.38	gem	36.7	36.6
11	-		c	a	3	:	3	163	65	103.17	nor	38.5	36.2
12	-		b	a	2	:	3	164	90	140.65	gem	36.2	36.2
13	-		c	a	3	:	2	169	70	101.44	nor	37.5	37.1
14	+		c	a	3	:	3	160	54	90.00	nor	36.7	37.1
15			b	a	2	:	2	169	80	115.94	nor	37.2	36.2
16					0	:		164	72	112.50	gem	36.2	36.4
17					0	:		155	65	118.18	gem	36.2	36.2
18					0	:		166	70	106.06	nor	36.2	35.8
19					0	:		154	60	111.11	gem	36.2	36.2
20					0	:		165	64	98.46	nor	36.4	36.2
21					0	:		183	90	108.43	nor	36.4	36.4
22					0	:		165	65	100.00	nor	36.4	36.4
23					0	:		156	65	116.07	gem	36.8	36.6
24					0	:		170	82	117.14	gem	36.2	36.4
25					0	:		155	57	103.64	nor	36.2	36.4
26					0	:		165	74	113.84	gem	36.4	36.2
27					0	:		165	60	92.31	nor	36.4	36.4
28					0	:		178	65	83.33	kur	36.6	36.4
29					0	:		170	72	102.86	nor	36.6	35.2
30					0	:		165	65	100.00	nor	36.2	36.2

	aud a	aud b	sc a	leko a	leko b	lec a	lec b	crp a	crp b	comp a	comp b	il1 a	il1 b
1	71	69	15	74	79	12	8	170	10	2070	1650	438	39
2	84	79	13	127	108	30	24	1250	61	1730	1280	130	39
3	113	97	18	124	74	22	14	700	130	1600	1690	39	121
4	112	108	31	124	108	22	16	360	83	1890	1660	680	473
5	101	96	15	84	71	14	10	660	25	1800	1660	250	548
6	96	90	18	116	84	24	14	3000	543	2170	1810	265	74
7	102	97	20	74	71	12	10	569	55	1590	1430	150	577
8	144	110	22	103	88	28	18	2940	214	2730	2330	180	72
9	86	72	21	93	71	16	12	84	10	1370	1150	41	293
10	88	80	17	87	82	16	14	271	47	1830	1620	250	1350
11	108	85	15	118	90	18	12	592	104	1560	1500	250	2010
12	80	78	15	64	68	10	8	314	154	2040	1960	207	157
13	76	71	13	74	72	12	10	1370	106	2170	1540	936	39
14	87	72	17	114	86	15	12	1480	312	2050	1550	309	54
15	79	72	14	81	72	16	10	232	19	1500	1200	39	140
16	79	69	15	64	68	18	12	109	14	1550	1070	39	613
17	75	71	17	105	64	7	12	53	80	1570	1620	58	39
18	79	75	13	66	64	9	8	6	5	1380	1210	515	193
19	71	72	18	66	65	12	10	76	4	1870	1430	39	39
20	76	75	17	79	75	16	12	20	15	1630	1630	39	39
21	76	68	12	73	73	10	10	49	30	1860	1750	50	55
22	79	76	15	82	76	12	10	19	4	1560	1330	39	39
23	72	76	15	107	93	14	12	8	7	960	1310	39	39
24	68	69	14	81	68	6	6	61	40	1500	1600	39	213
25	72	70	18	66	65	14	14	236	425	1480	1620	39	39
26	75	68	20	72	68	10	10	10	13	1140	1070	39	39
27	74	71	14	66	68	12	12	70	15	1290	1070	39	48
28	74	74	13	68	67	6	6	39	10	1600	1390	39	39
29	73	74	15	63	64	17	10	19	17	1310	1330	39	39
30	71	72	16	64	67	12	14	106	292	1640	1900	39	39

	lira a	lira b	rasila	rasila	rasila	jumlah
1	8280	1675	053	023	1,2,3,4,7,9	6
2	13358	15996	097	002	1,2,3,4,7,9	6
3	5798	4410	007	027	1,2,3,4,8,9	6
4	14783	9080	045	052	1,2,3,4,7,8,9	7
5	11489	6780	217	080	1,2,3,4,5,6,7,9	8
6	10337	8438	026	009	1,2,4,5,6,7,9	7
7	9200	4689	163	123	1,2,3,4,7,8,9	7
8	13720	13804	013	005	1,2,3,4,5,6,8,9	8
9	3535	2079	012	141	1,2,3,4,7,8,9	7
10	7363	8052	339	167	1,2,3,4,7,8,9	7
11	20000	5470	125	367	1,2,4,5,6,7,8,9	8
12	19830	8180	104	019	1,2,3,4,7,8,9	7
13	5710	3333	164	012	1,2,3,4,5,6,8,9	7
14	3897	2940	079	018	1,2,3,4,7,9	6
15	3852	2035	010	069	1,2,3,4,7,8,9	7
16	2856	4744	014	129		0
17	4854	3086	012	013		0
18	2644	2961	209	065		0
19	6080	1946	006	020		0
20	3148	2982	012	019		0
21	6890	6800	007	008		0
22	499	499	078	078		0
23	1879	3695	021	011		0
24	1879	10166	021	021		0
25	2279	2343	010	017		0
26	2870	2644	014	015		0
27	2473	1562	016	031		0
28	2730	3128	014	012		0
29	2101	3169	018	012		0
30	2623	7984	015	005		0

Keterangan :

- usia = usia dalam tahun
- agama = agama (budha: Budha, Hin: Hindhu, Isl: Islam, Kri: Kristen).
- peddk = pendidikan (BH: buta huruf, SD: tamat Sekolah Dasar, S1: Sarjana I, SII : Sarjana II, SM: Sarjana Muda (Diploma), SLTA: Sekolah Lanjutan Atas, SLTP: Sekolah lanjutan Pertama).
- pekerj = Jenis pekerjaan (ABR: ABRI, Bur: buruh, Gur: guru, Nel: nelayan, PNS: pegawai negeri sipil, Psw: pegawai swasta, Tan: tani, Tid: tidak bekerja).
- diagnos = diagnosis (kasus: penderita APA, kontrol: penderita hiperurisemia asimtomatis).
- sendi = sendi yang dikeluhkan saat serangan APA
- sejak = pada saat awal serangan APA sampai saat diperiksa dalam hari.
- kjdpterm = apakah serangan ini kejadian yang pertama kalinya ?
- frekejad = frekuensi kejadian serangan APA selama setahun.
- kelhsend = keluhan utama pada sendi yang terserang (b : bengkak, g : gangguan gerak, m : sendi berwarna merah, s : terasa sakit)
- dema = menderita demam.
- pertmsr = pertama mengalami serangan APA, berapa bulan yang lalu ?
- terakhsr = kapan terakhir menderita serangan APA , dalam bulan.
- rata2sr = rata-rata serangan dalam setahun.
- benjolan = menderita benjolan tofus pada sendi.
- benjpada = letak benjolan tofus pada.
- kenebat = riwayat kencing batu.
- keluarga1 = riwayat keluarga dengan artritis pirai .
- keluarga2 = hubungan keluarga yang menderita artritis pirai
- alkohol = kebiasaan minum alkohol.
- lawar = kebiasaan makan makanan lawar.
- ppkel1 = pasca ujiapakah keluhan berkurang atau menghilang.
- ppkel2 = keluhan menghilang atau berkurang setelah berapa hari
- loksendi = lokasi sendi yang terserang (Perg.kak: pergelangan kaki, MTP1: metatarsofalangeal I).
- simtrsen = apakah sendi yang terserang simetris (sendi kanan dan kiri) ?
- pdsend = pemeriksaan fisis sendi yang mengalami serangan akut (f1 : bengkak sendi, f2 : sendi warna merah, f3 : nyeri tekan sendi, f4 : terdapat tofus, f5 : fluktuasi sendi karena terbentuk efusi sendi, f6 : gangguan gerakan sendi, f7 : terdengar krepitasi sendi, f8: ankifosa sendi.
- fsum.a = pemeriksaan fisik umum pada pemeriksaan prauji (jln norm: jalan normal, jln kesa: jalan kesakitan, jln dipa: jalan dipapah, digendo: tidak bisa jalan atau digendong)
- fsum.b = pemeriksaan fisik umum pascauji
- fungsd.a = keadaan fungsi sendi pada prauji 1: fungsional I . : fungsi normal dengan atau tanpa keluhan, 2: fungsional II. terdapat gangguan fungsi, namun mampu melakukan aktivitas normal tanpa bantuan atau dengan alat, 3: fungsional III. aktivitas terganggu serta , kegiatan dengan bantuan atau alat khusus, 4: fungsional IV. ketergantungan menyeluruh dalam aktivitas).
- fungsd.b = keadaan fungsi sendi pascauji.

th	= tinggi badan, dalam cm
bb	= berat badan, dalam Kg.
rbw	= <i>relative body weight</i> , dalam % (normal: 90-110%, kurus: kurang dari 90% dan gemuk: lebih dari 110%)
rbwI	= klasifikasi berat badan (kuru - kurus, normal - normal, gemuk - gemuk)
temp.a	= suhu tubuh pada prauji, dalam derajat Celsius.
temp.b	= suhu tubuh pascauji.
aud.a.	= kadar asam urat darah pada prauji, dalam mg/dl.
aud.b.	= kadar asam urat darah pascauji, dalam mg/dl.
sc.a	= kadar kreatinin serum pada prauji, dalam mg/dl.
leko.a.	= jumlah leukosit darah pada prauji, dalam ribu/mm ³ .
leko.b	= jumlah leukosit darah pascauji, dalam ribu/mm ³ .
led.a	= laju endap darah jam I pada prauji, dalam mm/jamI.
led.b	= laju endap darah jam I pascauji, dalam mm/jamI.
crp.a	= kadar <i>C-Reactive protein</i> pada prauji, dalam mg/dl.
crp.b	= kadar <i>C-Reactive protein</i> pascauji, dalam mg/dl.
comp.a	= kadar komplemen pada prauji, dalam mg/dl
comp.b	= kadar komplemen pascauji, dalam mg/dl.
il1.a	= kadar IL-1 pada prauji, dalam pg/ml.
il1.b	= kadar IL-1 pada pascauji, dalam pg/ml.
il1ra.a	= kadar IL-1Ra pada prauji, dalam pg/ml.
il1ra.b	= kadar IL-1Ra pada pascauji, dalam pg/ml.
rasila	= rasio IL-1 / IL-1Ra pada prauji
rasilb	= rasio IL-1 / IL-1Ra pada pascauji.
jnskrtr	= jenis kriteria APA menurut <i>The American College Rheumatology (ACR) Sub Committee on Classification Criteria Gout</i> tahun 1997 (1: peradangan memuncak dalam sehari, 2: serangan artritis akut lebih dari satu kali, 3: artritis monartikuler, 4: kemerahan sekitar sendi, 5: nyeri atau pembengkakan sendi metatarso-falangeal, 6: serangan sendi metatarso-falangeal I unilateral, 7: serangan sendi tarsal unilateral, 8: dugaan terdapat tofus, 9: hiperurisemia, 10: foto sendi terlihat pembengkakan asimetris, 11: foto sendi terlihat kista subkortikal tanpa erosi dan 12: kultur cairan sendi tanpa pertumbuhan kuman)
jumlah	= jumlah kriteria APA menurut <i>The American College of Rheumatology (ACR) Sub Committee on Classification Criteria Gout</i> tahun 1997 yang terdapat pada kasus.

Lampiran 6. Contoh Perhitungan statistik

Uji normalitas (Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test)

	N	Mean	Std. Dev.	Minimum	Maximum
USIA.AP	15	54.933	9.787	37	71
USIA.HU	15	57.067	9.114	39	71
USIA	30	56.000	9.355	37	71

(USIA.AP) Usia pada APA

Mean	54.933	Std. dev.	9.787	Median
37.000				
Std. dev.	9.787	Kurtosis	-1.401	S.E. Kurt.
1.121				
Skewness	-.163	S.E. Skew.	.561	Range
13.000				
Minimum	37.000	Maximum	71.000	

Test distribution = Normal Mean: 54.93
Standard Deviations: 9.79

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive		Negative	K-S Z	2-
.14388	.09728		-.14388	.5570	
.9154					

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.9154, jadi > 0.05, ho diterima.
Artinya distribusi usia pada APA adalah normal.

(USIA.HU) Usia pada kontrol

Mean	57.067	Std. dev.	9.114	Median
39.000				
Std. dev.	9.114	Kurtosis	-1.047	S.E. Kurt.
1.121				
Skewness	-.651	S.E. Skew.	.561	Range
13.000				
Minimum	39.000	Maximum	71.000	

Test distribution = Normal Mean: 57.07
Standard Deviations: 9.11

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive		Negative	K-S Z	2-
.18675	.09415		-.18675	.7233	.6422

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.6722, jadi > 0.05, ho diterima.
Artinya distribusi usia pada kontrol adalah normal.

(RBW.AP) Relative Body Weight pada APA

Mean	110.029	S.E. Mean	2.278
Std Dev	20.278	Kurtosis	1.121
S.E. Kurt	1.121	Skewness	-.587
S.E. Skew	.587	Range	66.111
Minimum	87.33	Maximum	114.111

Test distribution - Normal
Mean: 110.0287
Standard Deviation: 20.2778

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.15170	.15170	-.11208	.5875	.6803

Pembahasan:

F (2-tailed) = 0.6803, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi RBW pada APA adalah normal

(RBW.HU) Relative body weight pada kontrol

Mean	105.595	S.E. Mean	2.829
Std Dev	9.829	Kurtosis	1.121
S.E. Kurt	1.121	Skewness	-.9912
S.E. Skew	.587	Range	34.950
Minimum	83.33	Maximum	115.18

Valid observations - 15
Missing observations - 0
Test distribution - Normal
Mean: 105.5953
Standard Deviation: 9.8298

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.11261	.11261	-.11261	.4361	
.9912				

Pembahasan:

F (2-tailed) = 0.9912, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi RBW pada kontrol adalah normal

(BB.AP) Berat badan pada APA

Mean	10.900	S.E. Mean	2.625
Std Dev	10.943	Variance	119.743
Kurtosis	1.680	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.186	S.E. Skew	.587
Range	38.000	Minimum	84
Maximum	90		

Test distribution - Normal
Mean: 10.900

			Standard Deviation	10.94
	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	.-
Tailed P	.10196	.10196	.3949	.9907

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.9977, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi Berat Badan pada APA adalah normal

(BB.HU) Berat badan pada kontrol

Mean	68.400	S.E. Mean	2.004
Std Dev	8.700	Variance	75.600
Kurtosis	1.600	S.E. Kurt	1.000
Skewness	1.200	S.E. Skew	.600
Range	33.000	Minimum	5
Maximum	40		

Test distribution = Normal Mean: 68.40
Standard Deviation: 8.70

	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	Z-
Tailed P	.25703	.10260	.9761	
	.2965			

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.2965, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi Berat Badan pada kontrol adalah normal

(AUD.AAP) Asam Urat Darah Prauji pada APA

Mean	9.800	S.E. Mean	.48
Std Dev	1.687	Variance	2.85
Kurtosis	1.900	S.E. Kurt	1.000
Skewness	1.200	S.E. Skew	.600
Range	7.300	Minimum	1.1
Maximum	14.4		

Test distribution = Normal Mean: 9.800
Standard Deviation: 1.687

	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	Z-
Tailed P	.17998	.10075	.6371	.7161

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.7161, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi Asam Urat Darah pada APA adalah normal



(A0D.AHU) Asam urat darah prauji pada kontrol

Mean	7.427	S.E. Mean	.111
Std Dev	.324	Variance	.108
Kurtosis	-.427	S.E. Kurt	1.111
Skewness	-.029	S.E. Skew	.759
Range	1.100	Minimum	6.3
Maximum	7.4		

Test distribution = Normal

Mean = 7.427
Standard Deviation = .324

Cases: 15
Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.12800	.09631	-.11311	.49377	.9666

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.9666, jadi > 0.05, H₀ diterima

Artinya distribusi asam urat darah prauji pada kontrol adalah normal

(SC.AAP) Kreatinin serum prauji pada APA

Mean	1.760	S.E. Mean	.117
Std Dev	.463	Variance	.214
Kurtosis	4.396	S.E. Kurt	1.171
Skewness	1.859	S.E. Skew	.561
Range	1.800	Minimum	1.0
Maximum	2.8		

Test distribution = Normal

Mean = 1.760
Standard Deviation = .463

Cases: 15
Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.19888 5932	.19888	-.16011	.7703	

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.5932, jadi > 0.05, H₀ diterima

Artinya distribusi Kadar Kreatinin serum prauji pada APA adalah normal

(SC.AHU) Kreatinin serum prauji pada kontrol

Mean	1.547	S.E. Mean	.081
Std Dev	.270	Variance	.073
Kurtosis	-.277	S.E. Kurt	1.111
Skewness	.423	S.E. Skew	.759
Range	.800	Minimum	1.0
Maximum	2.0		

Test distribution = Normal

Mean = 1.547

			Standard Deviation:	.220
	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P	.18401	-.18401	.7127	.6901

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.6901, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi kadar kreatinin darah prauji pada kontrol adalah normal

(SC.BAP) Serum kreatinin pascuji pada APA

Mean	1.760	S.E. Mean	.171
Std Dev	.658	Variance	.433
Kurtosis	11.096	S.E. Kurt	1.121
Skewness	3.167	S.E. Skew	.561
Range	2.700	Minimum	1.3
Maximum	4.0		

Test distribution - Normal Mean: 1.760
Standard Deviation: .658

	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P	.29092	-.29092	1.1267	
	.1578			

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.1578, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi kadar kreatinin darah pascuji pada APA adalah normal.

(SC.BRU) Serum kreatinin pascuji pada kontrol

Mean	1.527	S.E. Mean	.166
Std Dev	.231	Variance	.054
Kurtosis	1.475	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.103	S.E. Skew	.580
Range	.900	Minimum	1.0
Maximum	2.1		

Test distribution - Normal Mean: 1.527
Standard Deviation: .231

	Cases: 15			
	Most extreme differences			
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P	.21255	-.21255	-.19664	.8232
	.5069			

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.5069, jadi > 0.05 , H_0 diterima
Artinya distribusi kadar kreatinin darah pascuji pada kontrol adalah normal.

(COMP.AAP) Kadar komplemen darah prauji pada APA

Mean	167.333	S.E. Mean	6.946
Std Dev	34.657	Variance	1201.098
Kurtosis	1.281	S.E. Kurt	1.121
Skewness	.873	S.E. Skew	.590
Range	136.000	Minimum	137.0
Maximum	273.0		

Test distribution = Normal
 Mean:
 167.333
 Standard Deviation:
 34.657

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.12933	.12933	-.08471	.5009	
.9634				

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.9634, jadi > 0.05 , H_0 diterima
 Artinya distribusi kadar komplemen darah prauji pada APA adalah normal.

(COMP.ANU) Kadar komplemen darah prauji pada kontrol

Mean	148.933	S.E. Mean	6.319
Std Dev	24.473	Variance	598.924
Kurtosis	.433	S.E. Kurt	1.121
Skewness	-.523	S.E. Skew	.586
Range	91.000	Minimum	56.0
Maximum	187.0		

Test distribution = Normal
 Mean:
 148.933
 Standard Deviation:
 24.473

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.15146	.13573	-.08144	.5866	
.8815				

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.8815, jadi > 0.05 , H_0 diterima
 Artinya distribusi kadar komplemen darah prauji pada kontrol adalah normal.

(COMP.BAP) Kadar komplemen darah pascauji pada APA

Mean	160.267	S.E. Mean	7.611
Std Dev	29.709	Variance	882.639
Kurtosis	1.566	S.E. Kurt	1.121
Skewness	.762	S.E. Skew	.587
Range	115.000	Minimum	115.0

Maximum 233.0

Test distribution = Normal Mean: 166.267

Standard Deviation: 13.709

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.18439	.18439	-.18439	.7142	.-

6876

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.6876, jadi > 0.05 , H_0 diterima
 Artinya distribusi kadar Komplemen darah pascauji pada APA adalah normal.

(COMP.BRU) Kadar komplemen darah pascauji pada kontrol

Mean	142.200	S.E. Mean	6.878
Std Dev	25.866	Variance	669.077
Kurtosis	-.870	S.E. Kurt	1.121
Skewness	.149	S.E. Skew	.581
Range	83.000	Minimum	107.0
Maximum	190.0		

Test distribution = Normal Mean: 142.200

Standard Deviation: 25.866

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.15433	.15433	-.15433	.5977	.8673

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.8673, jadi > 0.05 , H_0 diterima
 Artinya distribusi kadar komplemen darah pascauji pada kontrol adalah normal

(LEKO.AAP) Leukosit prauji pada APA

Mean	9.713	S.E. Mean	.463
Std Dev	2.188	Variance	4.787
Kurtosis	-1.656	S.E. Kurt	1.121
Skewness	.340	S.E. Skew	.581
Range	6.300	Minimum	6.4
Maximum	12.7		

Test distribution = Normal Mean: 9.713

Standard Deviation: 2.188

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P

.17962 .14504 -.11961 .6957
 .185

Dembahasan:

P (2-tailed) = 0.7185, jadi > 0.05 , H_0 diterima

Artinya distribusi Kadar Leukosit darah prauji pada APA adalah normal

(LEKO.AHU) Leukosit prauji pada kontrol

Mean	7.480	S.E. Mean	.766
Std Dev	1.413	Variance	1.997
Kurtosis	1.696	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.565	S.E. Skew	.560
Range	4.400	Minimum	6.0
Maximum	10.7		

Test distribution = Normal

Mean: 7.480

Standard Deviation: 1.413

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	2-
.21813	.21813	-.20188	.8448	
.4733				

Dembahasan:

P (2-tailed) = 0.4733, jadi > 0.05 , H_0 diterima

Artinya distribusi kadar leukosit darah prauji pada kontrol adalah normal

(LEKO.BAP) Leukosit pascauji pada APA

Mean	6.160	S.E. Mean	.331
Std Dev	1.282	Variance	1.644
Kurtosis	1.585	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.151	S.E. Skew	.560
Range	4.000	Minimum	6.8
Maximum	10.8		

Test distribution = Normal

Mean: 6.160

Standard Deviation: 1.282

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	2-
.18999	.18999	-.16141	.7356	
.6511				

Dembahasan:

P (2-tailed) = 0.6511, jadi > 0.05 , H_0 diterima

Artinya distribusi Kadar Leukosit darah rakit: pada APA adalah normal

(LEKO.BHU) Leukosit pascauji pada kontrol

Mean	6.900	S.E. Mean	.114
Std Dev	.545	Variance	.297
Kurtosis	1.606	S.E. Kurt	1.101
Skewness	1.457	S.E. Skew	.101
Range	1.900	Minimum	5.4
Maximum	9.3		

Test distribution = Normal Mean: 6.900
Standard Deviation: .545

Cases: 15
Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	P
Tailed P				
.1202	.1202	.1202	1.1826	

Pembahasan:
P (2-tailed) = 0.1202, jadi > 0.05, H_0 diterima
Artinya distribusi kadar leukosit pascauji pada kontrol adalah normal.

(LED.AAP) Laju endap darah prauji pada APA

Mean	19.000	S.E. Mean	1.561
Std Dev	6.047	Variance	36.577
Kurtosis	-.414	S.E. Kurt	1.121
Skewness	.680	S.E. Skew	.580
Range	20.000	Minimum	10
Maximum	30		

Test distribution = Normal Mean: 19.00
Standard Deviation: 6.05

Cases: 15
Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	P
Tailed P				
.1990	.1990	.1990	.6485	

Pembahasan:
P (2-tailed) = 0.1990, jadi > 0.05, H_0 diterima
Artinya distribusi kadar LED darah prauji pada APA adalah normal.

(LED.ARU) Laju endap darah prauji pada kontrol

Mean	11.333	S.E. Mean	.891
Std Dev	3.497	Variance	11.957
Kurtosis	-.263	S.E. Kurt	1.177
Skewness	.070	S.E. Skew	.580
Range	11.000	Minimum	0
Maximum	16		

Test distribution = Normal Mean: 11.33

		Standard Deviation: 1.46	
Cases: 15			
Most extreme differences			
Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z
.17646	.12268	-.11618	.6834
.7387			

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0.7387, pada >0.05, Ho diterima
 Artinya distribusi kadar LED pasien praop pada kontrol adalah normal

(LED.BAP) Laju endap darah pascapada pada APA

Mean	12.800	S.E. Mean	1.041
Std. Dev.	4.193	Variance	17.60
Kurtosis	2.506	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.421	S.E. Skew	.491
Range	16.000	Minimum	0
Maximum	24		

Test distribution = Normal Mean: 12.80
 Standard Deviation: 4.20

		Standard Deviation: 4.20	
Cases: 15			
Most extreme differences			
Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z
.18747	.18747	-.12618	.7259
.6678			

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0.6678, pada >0.05, Ho diterima
 Artinya distribusi kadar LED pasien pascapada pada APA adalah normal.

(LED.BHU) Laju endap darah pascapada pada kontrol

Mean	11.533	S.E. Mean	1.001
Std. Dev.	2.446	Variance	5.981
Kurtosis	-.086	S.E. Kurt	1.121
Skewness	-.567	S.E. Skew	.490
Range	8.000	Minimum	0
Maximum	14		

Test distribution = Normal Mean: 11.53
 Standard Deviation: 2.45

		Standard Deviation: 2.45	
Cases: 15			
Most extreme differences			
Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z
.21368	.14101	-.11168	.3976
.5000			

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0.5000, pada >0.05, Ho diterima

Artinya distribusi kadar LEC darah prauji pada kontrol adalah normal.

(CRP.AAP) Kadar CRP prauji pada APA

Mean	92.546	S.E. Mean	24.186
Std Dev	93.673	Variance	8774.559
Kurtosis	1.462	S.E. Kurt	1.121
Skewness	1.521	S.E. Skew	.890
Range	291.611	Minimum	4.4
Maximum	300.1		

Test distribution = Normal Mean: 92.546
Standard Deviation: 93.673

Cases: 15

Most extreme differences:

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.26177 2555	.26177	-.16449	1.0136	

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.2555, pada >0.05, **ho** diterima

Artinya distribusi Kadar CRP darah prauji pada APA adalah normal

(CRP.AHU) Kadar CRP prauji pada kontrol

Mean	5.868	S.E. Mean	1.536
Std Dev	5.951	Variance	35.410
Kurtosis	5.235	S.E. Kurt	1.121
Skewness	2.046	S.E. Skew	.890
Range	22.966	Minimum	.6
Maximum	23.6		

Test distribution = Normal Mean: 5.868
Standard Deviation: 5.951

Cases: 15

Most extreme differences:

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.18953 .6541	.18424	-.11993	.7341	

Pembahasan:

P (2-tailed) = 0.6541, pada >0.05, **ho** diterima

Artinya distribusi kadar CRP darah prauji pada kontrol adalah normal

(CRP.BAP) Kadar CRP pascauji pada APA

Mean	12.485	S.E. Mean	3.677
Std Dev	14.240	Variance	202.767
Kurtosis	6.921	S.E. Kurt	1.121
Skewness	2.112	S.E. Skew	.890
Range	58.300	Minimum	1.0

Maximum 24.5

Test distribution = Normal

Mean: 11.489

Standard Deviation: 14.741

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.171931	.171931	-.171931	.6494	.51
.4062				

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0.4062, jadi $P > 0.05$, H_0 diterima
 Artinya distribusi kadar CRP serum pascapuji pada APA adalah normal

(CRP.BMU) Kadar CRP pascapuji pada kontrol

Mean	6.476	S.E. Mean	1.186
Std Dev	12.340	Variance	152.271
Kurtosis	5.520	S.E. Kurt	1.111
Skewness	2.491	S.E. Skew	.580
Range	42.104	Minimum	.6
Maximum	42.5		

Test distribution = Normal

Mean: 6.476

Standard Deviation: 11.340

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P
.138047	.138047	-.138047	1.4735	.14
.0260				

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0.0260 jadi $P < 0.05$, H_0 ditolak
 Artinya distribusi kadar CRP serum pascapuji pada kontrol adalah tidak normal

(IL1.AAP) Kadar IL-1 prauji pada APA

Mean	101.940	S.E. Mean	24.911
Std Dev	96.726	Variance	9351.951
Kurtosis	-1.304	S.E. Kurt	1.111
Skewness	.592	S.E. Skew	.581
Range	246.100	Minimum	3.0
Maximum	250		

Test distribution = Normal

Mean: 101.940

Standard Deviation: 96.726

Cases: 11

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	P

.19277
#329

Pembahasan:

F (2-tailed) = 0.6325, pada $\alpha = 0.05$, Ho diterima
Artinya distribusi kadar IL-1 serum prauji pada APA adalah normal.

(IL1.ANU) Kadar IL-1 prauji pada kontrol

Mean	11.273	S.E. Mean	1.127
Std Dev	12.247	Variance	149.904
Kurtosis	14.926	S.E. Kurt	1.127
Skewness	3.860	S.E. Skew	1.127
Range	47.807	Minimum	0.000
Maximum	51.1		

Test distribution = Normal Mean: 11.273
Standard Deviation: 11.247

Cases: 10

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	df
.17019	.17019	-.39149	1.8637	9

Pembahasan:

F (2-tailed) = 0.17019 pada $\alpha = 0.05$, Ho ditolak
Artinya distribusi kadar IL-1 serum prauji pada kontrol adalah tidak normal.

(IL1.BAP) Kadar IL-1 pascauji pada APA

Mean	39.907	S.E. Mean	14.667
Std Dev	56.655	Variance	3209.744
Kurtosis	4.396	S.E. Kurt	1.127
Skewness	2.101	S.E. Skew	1.127
Range	197.100	Minimum	0.000
Maximum	201.0		

Test distribution = Normal Mean: 39.907
Standard Deviation: 56.655

Cases: 10

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	df
.17413	.17413	-.17614	1.0279	9

Pembahasan:

F (2-tailed) = 0.17413, pada $\alpha = 0.05$, Ho diterima
Artinya distribusi kadar IL-1 serum pascauji pada APA adalah normal.

(IL1.BRU) Kadar IL-1 pascauji pada kontrol

Mean	10.080	S.E. Mean	1.641
Std Dev	15.272	Variance	233.128
Kurtosis	10.214	S.E. Kurt	1.171
Skewness	1.100	S.E. Skew	.590
Range	51.400	Minimum	1.0
Maximum	61.3		

Test distribution = Normal Mean: 10.080
Standard Deviation: 15.272

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.41787	.41787	-.14213	1.6184	
.0006				

Pembahasan:

P 12-tailed = 0.0106, jadi < 0.05, ini menolak

Artinya distribusi kadar IL-1 besan pascapuji pada kontrol adalah tidak normal.

(ILRA.AAP) Kadar IL-1Ra prauji pada APA

Mean	1007.647	S.E. Mean	139.791
Std Dev	341.412	Variance	293127.137
Kurtosis	-.560	S.E. Kurt	1.171
Skewness	.557	S.E. Skew	.549
Range	1646.500	Minimum	153.0
Maximum	2000.0		

Test distribution = Normal Mean: 1007.647
Standard Deviation: 341.412

Cases: 15				
Most extreme differences				
Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-
Tailed P				
.11864	.11864	-.11041	.4595	
.3342				

Pembahasan:

P 12-tailed = 0.9842, jadi > 0.05, ini diterima

Artinya distribusi Kadar IL-1Ra besan prauji pada APA adalah normal.

(ILRA.AHU) Kadar IL-1Ra prauji pada kontrol

Mean	305.033	S.E. Mean	43.721
Std Dev	166.671	Variance	27767.695
Kurtosis	1.160	S.E. Kurt	1.171
Skewness	1.223	S.E. Skew	.590
Range	619.100	Minimum	49.0
Maximum	669.0		

```

Test distribution = Normal
Mean:
175.033
Standard Deviation:
167.621
Cases: 15
Most extreme differences

```

```

Absolute Positive Negative K-S Z Z-
Tailed P
.27663 .27663 -.27663 1.0714 2-
2012

```

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0,2012, jadi $> 0,05$, ho diterima
 Artinya distribusi kadar IL-1Ra serum preuji pada kontrol adalah normal

(ILRA.BAP) Kadar IL-1Ra pascapuji pada APA

```

Mean          646.407          S.E. Mean      109.541
Std Dev       425.440          Variance      180999.360
Kurtosis       .522             S.E. Kurt     1.101
Skewness      .990             S.E. Skew    1.581
Range        1432.100          Minimum       167.1
Maximum      1599.6

```

```

Test distribution = Normal
Mean:
646.407
Standard Deviation:
425.440
Cases: 15
Most extreme differences
Absolute Positive Negative K-S Z Z-
Tailed P
.13598 .13598 -.13598 .5267 2-
.443

```

Pembahasan:
 P (2-tailed) = 0,9443, jadi $> 0,05$, ho diterima
 Artinya distribusi kadar IL-1Ra serum pascapuji pada APA adalah normal

(ILRA.BMU) Kadar IL-1Ra pascapuji pada kontrol

```

Mean          394.727          S.E. Mean      66.701
Std Dev       298.339          Variance      66739.139
Kurtosis       1.508             S.E. Kurt     1.121
Skewness      1.365             S.E. Skew    1.581
Range        966.700          Minimum       49.4
Maximum      1016.6

```

```

Test distribution = Normal
Mean:
394.727
Standard Deviation:
298.339
Cases: 15
Most extreme differences

```

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z
.27022	.27022	-.27022	1.0465
.2234			

Pembahasan :

P (2-tailed) = 0,2234, jadi > 0,05, do diterima

Artinya d distribusi kadar IL-1 β darah pascapada pada kontrol adalah normal

(RASILAAP) Rasio IL-1/IL-1Ra praugi pada APA

Mean	S.D.	S.E. Mean	Kurtosis
.097	.034	.004	1.877
Std. Dev.	S.E. Kurt	S.E. Skew	Range
.034	.1121	.530	.037
Minimum	Maximum		
.007	.334		

Valid observations = 15 Missing observations = 0

Test distribution = Normal Mean: .09691
Standard Deviation: .09360

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	2-
.16759	.16759	-.16759	.6491	
.7934				

Pembahasan :

P (2-tailed) P = 0,7934, jadi > 0,05, do diterima

Artinya distribusi IL-1/IL-1Ra pascapada APA adalah normal

(RASILBAP) Rasio IL-1/ILRa pascapada pada APA

Mean	S.D.	S.E. Mean	Kurtosis
.074	.097	.009	2.730
Std. Dev.	S.E. Kurt	S.E. Skew	Range
.097	.1121	.580	.069
Minimum	Maximum		
.002	.367		

Valid observations = 15 Missing observations = 0

Test distribution = Normal Mean: .07429
Standard Deviation: .09668

Cases: 15

Most extreme differences

Absolute Tailed P	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed

```

.22857      .22096      -.44267      .4882
.4334

```

Pembahasan :
 P (2-tailed P) : 0,4234, jadi > 0,05, Ho diterima
 Artinya distribusi IL-1/IL-1ra akhir pada APA adalah normal

(HASILANU) Rasio IL-1/IL-1Ra prauji pada Kontrol

```

Mean          .081          S.E. Mean      .011
Std Dev       .052          Kurtosis       11.74
S.E. Kurt     1.121          Skewness       2.127
S.E. Skew     .660           Range         1.11
Minimum       .016          Maximum       1.127

```

Valid observations = 15 Missing observations = 0

Test distribution = Normal Mean: .08115

Standard Deviation: .05207

Cases: 15

```

Most extreme differences
Absolute Positive Negative K-S Z 2 Tailed
.44391 .44391 -.31454 1.3193
.0094

```

Pembahasan :
 P (2-tailed P) : 0,0094, jadi < 0,05. Ho ditolak
 Artinya distribusi IL-1/IL-1ra praui pada kontrol tidak normal

(HASILBNU) Rasio IL-1/IL-1Ra pascauji pada kontrol

Variable HASILBNU Rasio IL-1/IL-1Ra pascauji pa Kontrol

```

Mean          .038          S.E. Mean      .009
Std Dev       .034          Kurtosis       4.361
S.E. Kurt     1.171          Skewness       2.127
S.E. Skew     .660           Range         1.174
Minimum       .005          Maximum       1.177

```

Valid observations = 15 Missing observations = 0

Test distribution = Normal Mean: .03445

Standard Deviation: .03445

Cases: 15

```

Most extreme differences
Absolute Positive Negative K-S Z 2 Tailed
.33624 .33624 -.10134 1.3193
.613

```

Pembahasan :

p 12-tailed P : 0,0673, jadi $> 0,05$, H_0 diterima

Artinya distribusi IL-1/IL-1ra pascauji pada Kontrol adalah normal

Uji Chi-Square (AGAMA) Agama by (DIAGNOS) Diagnosis

AGAMA	DIAGNOS			Row Total
	Artritis Hiperurisikemia-ke	AP	BV	
Budha	1	1	1	3
Hindu	15	11	8	34
Islam	1	2	1	4
Kristen	1	1	1	3
Column	18	15	30	63
Total	38	30	68	136

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,50000	3	,66227
Likelihood Ratio	1,99295	3	,59492

Minimum Expected Frequency = .001
 Cells with Expected Frequency < 5 = 6 (75.0%)
 Number of Missing Observations: 1

Pembahasan :

Agama yang dijumpai terbanyak adalah agama Hindu pada kasus 66,7% dan kontrol 73,3%.

Apakah ada perbedaan agama pada kasus dan kontrol ?

1. Perhitungan p-significance :

Didapat $p = 0,66227$, jadi $> 0,05$, H_0 diterima.

Artinya terdapat persamaan agama antara kasus dan kontrol.

2. Memakai perbandingan hasil chi-square (Cs) hasil dan tabel.

Cs-hasil = 1,5000

Cs tabel dihitung dengan, $\alpha = 0,05$ dan DF 3,

dilihat di tabel CS, maka didapat Cs tabel = 3,8415

Jadi Cs-hasil < Cs-tabel, H_0 diterima.

artinya terdapat persamaan agama kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square, (PENDDK) Pendidikan by (DIAGNOS) Diagnosis

	Count	DIAGNOS		Row Total	Column Total
		Kasus	Kontrol		
PENDDK	Tamat SD	2	6	8	10
	Sarjana I	23	21	44	44
SLTA	SMA	46	53	99	99
	SMP	1	2	3	3
SLTP	SMA	33	66	99	99
	SMP	6	13	19	19
	Column Total	10	100	110	110

	Chi-Square Value	DF	Significance
Pearson	.92795	4	.92795
Likelihood Ratio	.85956	4	.92604

Minimum Expected Frequency = 1.000

Cells with Expected Frequency ≤ 5 = 8 OF 10 ; 80.0%

Number of Missing Observations = 0

Pembahasan :

Pendidikan yang terbanyak adalah SLTA pada Kasus 46,3% dan kontrol 53,3%.

Apakah ada perbedaan tingkat pendidikan pada kasus dan kontrol ?

1. Perhitungan p-significance :

Didapat $p = 0,92795$, pada $\alpha = 0,05$ di terima.

Artinya terdapat persamaan tingkat pendidikan antara kasus dan kontrol.

2. Memakai perbandingan hasil chi-square di hasil dan tabel.

Cs-hasil = 0,92619

Cs tabel dituntut dengan $\alpha = 0,05$ dan DF 4,

dilihat di tabel Cs, maka didapat Cs-tabel = 9,4877

Jadi Cs-hasil < Cs-tabel, di terima.

Artinya terdapat persamaan tingkat pendidikan pada kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square (PEKERJA) Jenis Pekerjaan by (DIAGNOS) Diagnosis

PEKERJA	DIAGNOS			Total
	Count	%	%	
	ABP	3	11.0	3
ABP		33.3	66.7	11.0
	PNS	4	16.0	4
PegNegr		26.7	50.0	16.0
	PSW	5	25.0	5
PegSwasta		40.0	37.5	28.0
	Ten	2	6.7	2
Ten		13.3	100.0	6.7
	Tidak kerja	1	6.0	1
Tidak kerja		100.0		1.0
	Total	50.0	50.0	100.0

Chi-Square	Value	Df	Significance
Pearson	4.93333	4	.28277
Likelihood Ratio	5.50937	4	.23891

Minimum Expected Frequency = .375
 Cells with Expected Frequency < 5 = 4 (DF = 10 (50.0%))
 Number of Missing Observations = 0

Pembahasan :

Jenis pekerjaan yang terbanyak adalah pegawai swasta pada kasus 40,0% dan kontrol 66,7%.

Apakah ada perbedaan jenis pekerjaan pada kasus dan kontrol ?

1. Perhitungan p-significance :

Didapat $p = 0,28277$, jadi $p > 0,05$, H_0 diterima.

Artinya terdapat persamaan jenis pekerjaan antara kasus dan kontrol.

2. Memakai perbandingan hasil chi-square dengan hasil dari tabel.

Chi-square = 4,93333

Chi tabel dihitung dengan, alpha 0,05 dan DF 4,

dilihat di tabel chi, maka didapat chi-tabel = 9,4877

Jadi Chi-square < Chi-tabel, H_0 diterima,

artinya terdapat persamaan jenis pekerjaan pada kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square (RBW) Jenis RBW pada APA dan kontrol by (DIAGNOS) Diagnosis

		DIAGNOS		
Count		"		
Row	Col	1	2	Total
RBW		"		
gemuk	gem	6	4	10
		50.0	33.3	40.0
		40.0	26.7	
kurus	kur	2	1	3
		66.7	33.3	30.0
		13.3	6.7	
normal	nor	7	8	15
		46.7	53.3	50.0
		46.7	53.3	
Column Total		15	13	28.0
Total		50.0	33.3	100.0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	.40000	2	.81673
Likelihood Ratio	.40651	2	.81607

Minimum Expected Frequency = 1.500
 Cells with Expected Frequency < 5 = 2 of 6 (33.3%)
 Number of Missing Observations: 0

Pembahasan :
 Keadaan RBW yang terbanyak adalah keadaan RBW normal pada kasus 46,7% dan kontrol 53,3%.
 Apakah ada perbedaan keadaan RBW pada kasus dan kontrol ?
 1. Perhitungan p significance :
 Didapat p = 0,81673, jadi > 0,05, Ho diterima.
 Artinya terdapat persamaan keadaan RBW antara kasus dan kontrol.
 2. Memakai perbandingan hasil chi-square ts/hasil dan tabel.
 Cs-hasil = 0,4000
 Cs tabel dihitung dengan alfa 0,05 dan DF 2,
 dilihat di tabel CS, maka didapat Cs-tabel = 5,9915
 Jadi Cs-hasil < Cs-tabel, Ho diterima.
 Artinya terdapat persamaan keadaan RBW pada kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square (KELUARG1) Riwayat keluarga a.gout by (DIAGNOS) Diagnosis

		DIAGNOS		
Count		"		
Row	Col	1	2	Total
RBW		"		
gemuk	gem	6	4	10
		50.0	33.3	40.0
		40.0	26.7	
kurus	kur	2	1	3
		66.7	33.3	30.0
		13.3	6.7	
normal	nor	7	8	15
		46.7	53.3	50.0
		46.7	53.3	
Column Total		15	13	28.0
Total		50.0	33.3	100.0

KELOMPOK	KELOMPOK KONTROL	KELOMPOK KASUS	Total
tidak	50.0	50.0	100.0
ya	50.0	50.0	100.0
Total	100.0	100.0	200.0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	.00000	1	.99999
Continuity Correction	.00000	1	.99999
Likelihood Ratio	.00000	1	.99999

Minimum Expected Frequency = 5.000
 Number of Missing Observations = 0

Pembahasan :
 Adanya riwayat kelustga a. gout pada kasus dan kontrol adalah sama . 50,0%
 Apakah ada perbedaan keadaan PEK pada kasus dan kontrol ?
 1. Perhitungan p/significance :
 Didapat p = 0,000 jadi > 0,05, Ho diterima.
 Artinya terdapat persamaan riwayat keluarga a.gout antara kasus dan kontrol.
 2. Memakai perbandingan hasil chi-square-Cs/hasil dan tabel.
 Cs-hasil = 0,000
 Cs tabel dihitung dengan, alfa 0,05 dan DF 1,
 dilihat di tabel CS, maka didapat Cs-tabel = 3,8415
 Jadi Cs-hasil < Cs-tabel, Ho diterima,
 artinya terdapat persamaan riwayat a. gout pada kasus dan kontrol..

Uji Chi-Square, (KENCBAT) Riwayat Batu ginjal by (DIAGNOS) Diagnosis

KENCBAT	DIAGNOS	DIAGNOS		
		RP	RI	Total
tdk	Artrosis Karpus	10	10	20
tdk	ginjal	40.0	50.0	90.0
tdk	Total	50.0	50.0	100.0
ya	Artrosis Karpus	5	5	10
ya	ginjal	60.0	50.0	110.0
ya	Total	65.0	55.0	120.0
Total	Artrosis Karpus	15	15	30
Total	ginjal	100.0	100.0	200.0

Chi-Square Significance	Value	DF	
Pearson	.68182	1	.4096
Continuity Correction	.17048	1	.6871
Likelihood Ratio	.68741	1	.40705
Fisher's Exact Test:			
One-Tail	.34163		
Two-Tail	.68326		
Minimum Expected Frequency = 4.000			
Cells with Expected Frequency < 5 = 2 (33.3%)			
Number of Missing Observations = 0			

Pembahasan :

Terbanyak tidak adanya riwayat kencing batu pada kasus (66,7%) dan kontrol (50,0%)

Apakah ada perbedaan riwayat kencing batu pada kasus dan kontrol ?

1. Perhitungan p-significance :

Dengan Fisher's Exact test didapat p = 0.68166 jadi > 0,05. H_0 diterima.

Artinya terdapat persamaan riwayat kencing batu antara kasus dan kontrol.

2. Menakar perbandingan hasil chi-square. Dari hasil dan tabel.

Chi-square hasil = 0,68182

Chi-square tabel dihitung dengan, alpha 0,05 dan DF 1,

dilihat di tabel Chi-square, maka didapat Chi-square tabel = 3,8415

Jadi Chi-square hasil < Chi-square tabel. H_0 diterima,

artinya terdapat persamaan riwayat kencing batu pada kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square, (ALKOHOL) Kebiasaan minum alkohol by (DIAGNOS) Dignosis

	Count	DIAGNOS			Row
		Artritis hiperurisik	parasetamol	Row	
		AP	HU	Total	
ALKOHOL					
tdk	12	14	16	29	48.3
		93.3	100.0	96.7	
ya	1	1	0	1	100.0
		6.7	0.0	3.3	
Column		15	16	30	
Total		50.0	50.0	100.0	

Chi-square Value DF Significance

```

-----
Pearson                1.14496      1      0.28711
Continuity Correction  .00000      1      1.00000
Likelihood Ratio      1.44118      1      0.23077
Fisher's Exact Test:
  One-To-One          1.14496
  Two-To-One          1.14496

Minimum Expected Frequency = 1
Cells with Expected Frequency < 5 = 4 ( 33.3%)
Number of Missing Observations = 0
    
```

Bembahasan :
 Terbanyak titik mempunyai konsentrasi minum alkohol pada kasus 91,39% dan kontrol 100,00%
 Apakah ada perbedaan kebiasaan minum alkohol pada kasus dan kontrol

1. Perhitungan signifikansi :
 Dengan Fisher's Exact Test dapat diperoleh $p = 1,14496$ jadi $> 0,05$, H_0 diterima.
 Artinya terdapat persamaan kebiasaan minum alkohol antara kasus dan kontrol.
2. Memakai perbandingan hasil chi-square Cs-hasil dan tabel.
 Cs-hasil = 1,03449
 Cs tabel dihitung dengan alpha 0,05 dan DF 1,
 dilihat di tabel CS, maka didapat Cs-tabel = 3,8415
 Jadi Cs-hasil < Cs-tabel. H_0 diterima,
 artinya terdapat persamaan kebiasaan minum alkohol pada kasus dan kontrol.

Uji Chi-Square. LAWAR) Senang makan lawar by (DIAGNOS) Dignosis

		DIAGNOS			
Count		"			
Row	Col	"	"	"	Row
		AF	NU	Total	
LAWAR	tdk	4	7	11	
		17,1	28,6	45,7	
		26,7	41,4	68,1	
ya		11	11	22	
		47,6	52,1	99,7	
		74,3	83,5	157,8	
Column		18	21	39	
Total		50,0	52,0	102,0	

	Chi-Square	Value	DF	
Significance				
Pearson	.14634		1	.70594
Continuity Correction	.00000		1	1.00000
Likelihood Ratio	.15551		1	.69576
Fisher's Exact Test:				

```

One-Tail          .00000
Two-Tail         0.00000

Minimum Expected Frequency = 3.000
Cells with Expected Frequency <= 5 = 1 OF 4 = 25.0%
Number of Missing Observations = 0
    
```

Pembahasan :
 Terbanyak mempunyai kesenangan makan lunak, pada kasus 173,3% dan kontrol 160,0%
 Apakah ada perbedaan kesenangan makan lunak pada kasus dan kontrol

Perhitungan p-signifikan :
 Dengan Fisher's Exact Test (2-tail) didapat p = 1,0000, jadi $p > 0,05$, H_0 diterima.
 Artinya terdapat persamaan kesenangan makan lunak antara kasus dan kontrol.
 2. Memakai perbandingan hasil uji-sampai di-hasil dan tabel.
 Cs-hasil = 0,18834
 Cs tabel dihitung dengan, alfa 0,05 dan DF 1,
 dilihat di tabel CS, maka didapat Cs-tabel = 3,8415
 Jadi Cs-hasil < Cs-tabel, H_0 diterima,
 artinya terdapat persamaan kesenangan makan lunak pada kasus dan kontrol

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (IL-1.A) Kadar IL-1 pra uji

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean

IL1.A Kadar IL-1 pra uji pd APA 6 kontrol				
Artritis pra uji	15	101.9400	96.726	
Supernormemia/kont	15	57.2733	12.747	

Mean Difference = 44.667				
Levene's Test for Equality of Variances: F= 44.186 F=				
****)				

Variances	t-value	df	1-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	3.76	28	.001	25.174	(5.088, 146.245)
Not equal	3.76	14.43	.001	25.174	(0.660, 15.673)

Pembahasan :
 Uji kesamaan varian $p = 0,001 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kesamaan varian tak sama

Uji-t dengan varians tidak sama $p = 0,02 < 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kadar IL-1 prauji pada APA dan kontrol berbeda.

diatan : (IL1.A) Kadar IL-1 prauji dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov Goodness of Fit test mempunyai distribusi tidak normal ($p = 0,0177 < 0,05$) maka dipakai uji beda dengan statistik nonparametrik : Mann-Whitney - Wilcoxon Rank Sum W Test

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

	N	Mean	Std. Dev.	Minimum	Maximum
IL1.A	15	14,6667	11,1111	0,0	28,0
DIAGNOS1	15	1,8667	1,7778	0,0	5,0

IL1.A Kadar IL-1 prauji pd APA & kontrol
by DIAGNOS1 Diagnosis

Mean Rank	Cases
20,33	15 DIAGNOS1 = 1 APA
1,67	15 DIAGNOS1 = 2 KONTROL
--	--
	30 Total

Exact	Corrected Sig.
Z	Asymp. Sig.
U = 15,0	320,0
Z = 3,850	0,001

.001

Perbahasan:

Hasil exact 2-tailed $p = 0,001 < 0,05$, H_0 ditolak. Artinya terdapat perbedaan rata-rata kadar IL-1 prauji pada APA dan kontrol.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS1) Diagnosis and (IL1.B) Kadar IL-1 pascauji:

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
IL1.B Kadar IL-1 pascauji pd APA & kontrol				
Artritis patai	15	37,4667	36,667	9,426
Hiperurisemia/kont	15	18,1667	15,278	3,945

Mean Difference = 29,300
Levene's Test for Equality of Variances: $F = 8,041$ $p = 0,010$

It

t-test for Equality of Means	df	2-Tail. Sig.	SE of Diff.	Cl. of Diff.
Variances unequal	30	0,001	9,426	29,300

```

Equal      11.97      33      1.718      10.150      -1.707,
-1.968;
Unequal    11.97      10.12      1.767      10.150      -2.104,
-1.952;

```

DISKUSI HASIL PENGUJIAN MANNA-WHITNEY U - WILCOXON RANK SUM W TEST

Pembahasan :

1. Uji ketepatan varian $p = 0,113 < 0,05$, H_0 ditolak. Maka kedua varian tak sama

2. Uji-t dengan variances tidak sama $p = 0,067 > 0,05$. H_0 diterima,

Jadi kadar IL-1 pasca uji pada APA dan kontrol adalah sama.

Catatan : (11.1.B) Kadar IL-1 pasca uji dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov Goodness

of Fit test mempunyai distribusi tidak normal ($p = 0,0004 < 0,05$) maka dipakai uji beda dengan

statistik nonparametrik : Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

N	Mean	Std. Dev.	Minimum	Maximum
11.1.B	30	24.9933	13.499	3.9
DIAGNOS1	30	1.8000	1.000	2.0

11.1.B Kadar IL-1 pasca uji pada APA dan kontrol
by DIAGNOS1 Diagnosis

Mean Rank	Cases
19.47	15 DIAGNOS1 = 1 AP
11.53	15 DIAGNOS1 = 2 PL
--	--
	30 Total

Cases	Exact		Corrected for	
	Z	W	2-Tailed	2-Tailed
1	53.2	292.0	.0029	-2.5744

Pembahasan

Hasil exact-tailed $p = 0,0029 < 0,05$, H_0 ditolak.

Artinya terdapat perbedaan nyata-nyata kadar IL-1 pra uji pada APA dan kontrol

t-tests for independent samples of (DIAGNOS1) Diagnosis and (CRP.A) Kadar CRP pra uji

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
----------	-----------------	------	----	------------

CRP.A Kadar CRP pra uji pada APA dan kontrol

1.186	Artritis para.	15	11.8461	93.673
1.136	Hiperurisemia-kont	15	1.9689	5.981

Mean Difference = 10.877
 Levene's Test for Equality of Variances: F= 21.691

0.00

t-test for Equality of Means					
	Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.
Diff					
Equal	3.56	28	.001		24.235
Unequal	3.56	28.11	.003		24.235

Pembahasan

- 1. Uji kesamaan varian $p = 0,001 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kedua varian tak sama
- 2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,03 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kadar CRP pra uji pada APA dan kontrol tidak sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (CRP.B) Kadar CRP pasca uji

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of
1.109	Artritis para.	15	11.4867	14.240	
1.116	Hiperurisemia-kont	15	1.4761	12.340	

Mean Difference = 6.110
 Levene's Test for Equality of Variances: F= .230

0.05

t-test for Equality of Means					
	Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.
Diff					
Equal	1.74	28	.001		4.965
Unequal	1.74	27.44	.001		4.965

Pembahasan :
 1. Uji kesamaan varian $p = 0,413 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian adalah sama
 2. Uji t dengan asumsi varian sama $p = 0,007 < 0,05$, H_0 ditolak.
 Jadi kadar CRP pascauji pada APA dan kontrol adalah sama.

Keputusan : (CRP B) Kadar CRP pascauji dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov Goodness
 1. H_0 test mempunyai distribusi tidak normal ($p = 0,044 < 0,05$) maka dipakai uji beda dengan statistik nonparametrik : Mann-Whitney U = Wilcoxon Rank Sum W Test

Mann-Whitney U = Wilcoxon Rank Sum W Test

	N	Mean	Std. Dev.	Minimum	Maximum
CRP.B	30	9.4500	13.1441	.4	54.0
DIAGNOS1	30	11.5000	11.8750	1.0	21.0

CRP.B Kadar CRP pascauji pada APA & kontrol
 by DIAGNOS1 Diagnostics

	Mean Rank	Cases	Exact	Corrected for
	19.50	15 DIAGNOS1 = 1 AP		
	11.50	15 DIAGNOS1 = 2 K		
		30 Total		
W			292.5	-2.4693
Exact Sig.			.0113	
Asymp. Sig.			.0128	

Pembahasan:
 Hasil exact2-tailed $p = 0,0113 < 0,05$, H_0 ditolak.
 Artinya terdapat perbedaan rata-rata kadar CRP pascauji pada APA dan kontrol.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (USIA) usia

	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE
Mean					
	USIA pada APA dan kontrol				
2,527	Astrosis pirus	15	44.9333	9.767	
1,353	Hiperurisemia/kont	15	37.1667	9.114	

Mean Difference = -7,7667

Levene's Test for Equality of Variances: $F = 1.064$

t-test for Equality of Means

Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	-.62	28	.536	3.433	(-9.271, 8.029)
Unequal	-.62	27.66	.536	3.433	(-9.271, 8.029)

Pembahasan :
 1. Uji kesamaan varian $p = 0,711 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian adalah sama
 2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,536 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi Obat pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (BB) Berat Badan

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
BB Berat badan pada APA dan kontrol				
Artritis piras	15	70.4000	10.943	2.825
Hiperurisemia/kontrol	15	69.4000	9.700	2.246

Mean Difference = 1.000

Levene's Test for Equality of Variances: $F = 1.992$

t-test for Equality of Means

Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	.66	28	.511	3.611	(-6.965, 8.645)
Unequal	.66	28.66	.511	3.611	(-6.965, 8.645)

Pembahasan :
 1. Uji kesamaan varian $p = 0,319 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian adalah sama
 2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,511 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi Berat Badan pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (REW) Relative Body Weight

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
	REW Relative body weight pra APA & kontrol				
1.223	Arthritis pirai	15	117.3297	20.226	
1.138	Hiperurisemia/kont	15	116.5963	9.831	

Mean Difference = 0.4999

Levene's Test for Equality of Variances: F= 8.033; P = .033

t-test for Equality of Means						95%
Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.	
Equal	.76	28	.454	5.507	[-7.464, 6.331]	
Unequal	.76	20.26	.454	5.507	[-7.682, 6.549]	

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0.033$, < 0.05 , H_0 ditolak. Jadi kedua varian tidak sama
2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0.454$ > 0.05 , H_0 diterima.
Jadi REW pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (AUD.A) Asam Urat Darah pra uji

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
	AUD.A Asam urat darah pra uji pd. APA dan kontrol				
1.487	Arthritis pirai	15	2.5133	1.887	
1.154	Hiperurisemia/kont	15	1.4267	.324	

Mean Difference = 1.1333

Levene's Test for Equality of Variances: F= 16.827

Variances	t-value	df	1-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	4.121	28	.001	.494	[1.171, 7.071]
Unequal	4.121	14.82	.001	.494	[1.171, 7.071]

Pembahasan :

- Uji kesamaan varian $p = 0,001 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi varian tidak sama
- Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,001 < 0,05$. H_0 ditolak, jadi kadar Asam Urat darah pra dan pascapoli tidak sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (AUD.B) Asam Urat Darah pascapoli

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
AUD.B Asam urat darah pascapoli				
Artritis parah	15	8.3067	1.374	.356
Hiperurisemia/kont	15	7.2000	.265	.068

Mean Difference = 1.1067

Levene's Test for Equality of Variances: F= 26.117

Variances	t-value	df	1-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	3.600	28	.001	.363	[.874, 1.339]
Unequal	3.600	15.26	.001	.363	[.874, 1.339]

Pembahasan :

- Uji kesamaan varian $p = 0,001 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kesamaan varian tidak sama
- Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,001 < 0,05$. H_0 ditolak.

Jadi kadar asam urat dalam pascapuji pada APA dan kontrol tidak sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (SC.A) Kadar Kreatinin Serum prauji

Variable	NUMBER of Cases	Mean	SD	SE of Mean	
SC.A Kreatinin serum prauji pada APA dan Kontrol					
Arthritis piral	15	1.7600	.457	.119	
Hiperurisemia/kont	15	1.5467	.221	.057	
Mean Difference = -.2133					
Levene's Test for Equality of Variances: F = 2.559 P = .1100					
t-test for Equality of Means					
Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	1.61	29	.119	.132	(-.285, .484)
Unequal	1.61	29.02	.119	.132	(-.285, .489)

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p > 0,110$; $> 0,05$, Ho diterima. Jadi kedua varian adalah sama
2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,119$; $> 0,05$! Ho diterima. Jadi kadar kreatinin dalam prauji pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (SC.B) Kadar Kreatinin Serum pascapuji

Variable	NUMBER of Cases	Mean	SD	SE of Mean
SC.B kreatinin serum pascapuji pada APA dan kontrol				
Arthritis piral	15	1.7600	.659	.170

```

.160      Hiperurisemia/kont  18      1.5267      .231
*****

Mean Difference = .1133

Levene's Test for Equality of Variances: F= 2.048  P=
.164

      t-test for Equality of Means
      Variance: t-value   df      2-Tail Sig      SE of Diff      CI for
      Diff
*****
      Equal      1.33      18      .198      .190      (-.118,
      .02)
      Unequal    1.33      17.41     .198      .185      (-.147,
      .613)
*****
  
```

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,164 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian adalah sama
2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,198 (> 0,05)$, H_0 diterima. Jadi kadar kreatinin darah pascauji pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (COMP.A) Kadar Komplemen prauji

```

      Variable      Number of Cases      Mean      SD      SE of
Mean
*****
      COMP.A Kadar komplemen darah prauji pd APA dan
      Asidosis para:      18      197.5333      34.657
      .345
      Hiperurisemia/kont  18      199.9333      24.473
      .319
*****
Mean Difference = 22.4000

Levene's Test for Equality of Variances: F= 1.577  P=
.220

      t-test for Equality of Means
      Variance: t-value   df      2-Tail Sig      SE of Diff      CI for
      Diff
*****
      Equal      3.81      28      .001      10.955      (15.955,
      0.945)
      Unequal    3.81      26.19     .001      10.955      (15.833,
      0.967)
*****
  
```

```

      t-test for Equality of Means
      Variance: t-value   df      2-Tail Sig      SE of Diff      CI for
      Diff
*****
      Equal      3.81      28      .001      10.955      (15.955,
      0.945)
      Unequal    3.81      26.19     .001      10.955      (15.833,
      0.967)
*****
  
```

Pembahasan :

- 1. Uji kesamaan varian $p = 0,117 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian adalah sama
- 2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,000 < 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kadar Komplemen pasca uji pada APA dan kontrol adalah berbeda.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (COMP.B) Kadar Komplemen pascauji

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	CI for Mean
	COMP.B Kadar komplemen serum pascauji pada APA dan				
26,709	Retasis praui	11	26,709	2,709	
26,888	hiperurisemia/kontrol	11	26,888	2,888	
	Mean Difference = 0,179				
	Levene's Test for Equality of Variances: F = 1,003 P = 0,324				
	t-test for Equality of Means				95%
	Variances: t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	1,78	20	,000	0,071	(-2,751,
Unequal	1,78	20,46	,000	0,071	(-2,821,

- Pembahasan :**
- 1. Uji kesamaan varian $p = 0,994 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian sama
 - 2. Uji-t dengan variance sama $p = 0,000 < 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kada komplemen pascauji pada APA dan kontrol adalah berbeda.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (LEKO.A) Kadar Leukosit praui

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	CI for Mean
	LEKO.A Leukosit praui pada APA dan kontrol				

```

Arthritis pira: 18 7.7133 2.137
.365
Hiperurisemia/kond 18 7.4833 1.417
Mean Difference = 1.1333
Levene's Test for Equality of Variances: F = 7.771, Sig. = .013
t-test for Equality of Means
Variances t-value of 2-Tail Sig. SE of Diff. t for Diff
Equal 1.32 28 .113 .673 .657,
.611)
Unequal 1.32 23.86 .113 .673 .646,
.622)

```

Pembahasan :
 1. Uji kesamaan varian $p = 0,013 < 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kedua varian tak sama
 2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,003 < 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kadar leukosit prauji pada APA dan kontrol adalah berbeda.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (LEMO.B) Kadar Leukosit pascauji

```

Variable Number of Cases Mean SD SE of Mean
LEMO.B Leukosit pascauji pada APA dan kontrol
Arthritis pira: 18 7.1600 1.282
.70)
Hiperurisemia/kond 18 6.9000 1.545
.74)
Mean Difference = 1.2600
Levene's Test for Equality of Variances: F = 7.389, Sig. = .011
t-test for Equality of Means
Variances t-value of 2-Tail Sig. SE of Diff. t for Diff
Equal 1.50 28 .117 .360 .623,
.997)
Unequal 1.50 15.91 .117 .360 .607,
2.013)

```

www.wjpr.net www.wjpr.net www.wjpr.net www.wjpr.net www.wjpr.net
www.wjpr.net

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,001 < \alpha = 0,05$, H_0 ditolak. Jadi kedua varian tak sama
2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,002 < \alpha = 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kadar leukosit pascauji pada APA dan kontrol adalah berbeda.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (LED.A) Kadar LED prauji

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
LED.A Laju endap darah prauji, pd APA & kontrol				
Artritis pirai	18	18,0000	6,047	1,461
Hiperurisemia/kont	18	11,3333	3,457	0,839
Mean Difference = 6,667				
Levene's Test for Equality of Variances: F= 4,209 P= 0,050				
t-test for Equality of Means				
Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff
Equal	3,71	26	0,001	1,799
Unequal	3,71	22,29	0,001	1,799

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,001 < \alpha = 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian sama
2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,001 < \alpha = 0,05$, H_0 ditolak, Jadi kadar LED prauji pada APA dan kontrol adalah berbeda.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (LED.B) Kadar LED pascauji

Mean

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
	IL-1B Laju endap darah pascauji pada APA & kontrol				
1.083	Artritis piral	18	11.5000	4.198	
1.631	Hiperurisemia/kont	18	11.5333	1.448	

Mean Difference = 0.548

Levene's Test for Equality of Variances: $F = 1.288$, $P =$

0.245

t-test for Equality of Means						95%
Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	Diff.	Lower Bound
Equal	1.81	28	.084	1.254	0.548	4.936
Unequal	1.81	22.53	.084	1.254	0.548	4.861

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,245$, $> 0,05$, H_0 ditolak. Jad. kedua varian tak sama
2. Uji-t dengan variance tidak sama $p = 0,084$ ($> 0,05$), H_0 diterima.
Jadi kadar IL-1B pascauji pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (IL1RA.A) Kadar IL-1RA prauji

Mean	Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
	IL1RA.A Kadar IL-1RA prauji pd APA & kontrol				
109.797	Artritis piral	18	107.667	541.411	
101.021	Hiperurisemia/kont	18	105.000	166.621	

Mean Difference = 72.619

Levene's Test for Equality of Variances: $F = 15.76$, $P =$

0.00

t-test for Equality of Means

95%

158

	Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
Equal	4.31	.17	1007	.140	140.267	[-392.031,
Unequal	4.31	16.63	177	.140	140.267	[-392.031,

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,11 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian tak sama
2. Uji-t dengan variansi tidak sama $p = 0,000 < 0,05$, H_0 ditolak.
Jadi kadar IL-1 β prauji pada APA dan kontrol tidak sama.

t-tests for independent samples of (DIAGNOS) Diagnosis and (IL1RA.B) Kadar IL-1 β pascauji

	Variable	Number of Cases	Mean	St. Dev.	df of Mean
	IL1RA.B Kadar IL-1 β pascauji pada APA & kontrol				
109.848	Artrosis pirai	11	646.4067	428.441	
46.703	Hiperartritis/kontrol	11	394.7267	288.339	
	Mean Difference = 26.680				
	Levene's Test for Equality of Variances: F = 3.467, p = 0.073				

	Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	CI for Diff.
124.991	Equal	2.04	20	.061	126.514	[-1.831,
327.535	Unequal	2.04	20.05	.061	126.514	[-1.831,

Pembahasan :

1. Uji kesamaan varian $p = 0,073 > 0,05$, H_0 diterima. Jadi kedua varian sama
2. Uji-t dengan variansi tidak sama $p = 0,061 < 0,05$, H_0 ditolak.
Jadi kadar IL-1 β pascauji pada APA dan kontrol adalah sama.

t-tests for paired samples. Asam Urat Darah prauji dan pascauji pada APA

Variable	Number of pairs	Mean	SD	SE of Mean	2-tail Sig.
AUD.AAP	15	9.5100	1.887	.487	.001
AUD.BAP	15	6.5067	1.379	.356	.001

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig.
1.0033	.650	.167	4.37	14	.001
95% CI for Mean Difference: 1.510, 1.496					

Pembahasan :
 F (2-tail sig.) = 0,001 , <0,05, jadi H0 ditolak.
 Artinya kadar rata-rata Asam Urat Darah pada APA prauji dan pascauji adalah berbeda.

t-tests for paired samples, asam urat darah prauji & pascauji pada kontrol

Variable	Number of pairs	Mean	SD	SE of Mean	2-tail Sig.
AUD.AHU	15	7.4267	.324	.084	.001
AUD.BHU	15	7.2000	.285	.074	.001

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig.
.2267	.388	.100	2.26	14	.040
95% CI for Mean Difference: .012, .442					

Pembahasan :
 F (2-tail sig.) = 0,04 , <0,05, jadi H0 ditolak,
 Artinya rata-rata Asam urat Darah pada APA prauji dan pascauji berbeda.

t-tests for paired samples Kreatinin serum prauji & pascauji pada APA

Variable	Number of pairs	Corr	Sig	Mean	SD	SE of Mean
SC.AAP Kreatinin serum prauji	15	.102	.107	1.7600	.460	.119
SC.BAP Serum kreatinin pascauji	15	.102	.107	1.7600	.460	.119

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
.0000	.306	.080	.00	14	.1000
95% CI for = -175, .1751					

Pembahasan :
 P (2-tail sig. = 0,000, >0,05, pada 0,05),
 Artinya rata-rata kreatinin serum pada APA prauji dan pascauji adalah sama.

t-tests for paired samples Komplemen darah prauji & pascauji pada APA

Variable	Number of pairs	Corr	Sig	Mean	SD	SE of Mean
COMP.AAP Kadar komplemen darah prauji	15	.102	.107	197.3333	34.887	9.148
COMP.BAP Kadar komplemen darah pascauji	15	.102	.107	167.2667	29.709	7.571

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
17.0667	19.028	4.913	3.48	14	.000
95% CI (16.527, 17.607)					

Pembahasan :
 P (2-tail sig. = 0,000, <0,05, pada 0,05),
 Artinya rata-rata Komplemen pada APA prauji dan pascauji berbeda.

t-tests for paired samples, komplemen darah prauji & pascapuji pada kontrol

Variable	Number of pairs	Corr	2-tail Sig	Mean	SD	SE of Mean
COMP.ARU	15	.987	.022	6.7333	23.451	6.033
COMP.BRU	15	.987	.022	6.6778	23.466	6.033

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
6.7333	23.451	6.033	1.11	14	.285
95% CI [-6.256, 19.713]					

Pembahasan :
 P (2-tail sig.) = 0,285, > 0,05, jadi Ho diterima,
 Artinya rata-rata komplemen pada kontrol prauji dan pascapuji adalah sama.

t-tests for paired samples, leukosit darah prauji & pascapuji pada APA

Variable	Number of pairs	Corr	2-tail Sig	Mean	SD	SE of Mean
LEKO.AAP	15	.749	.001	1.5533	1.495	0.388
LEKO.BAP	15	.749	.001	1.1600	1.282	0.331

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
1.5533	1.495	0.388	4.02	14	.001
95% CI [0.725, 2.381]					

Pembahasan :
 P (2-tail sig.) = 0,001, < 0,05, jadi Ho ditolak,
 Artinya rata-rata Leukosit pada APA prauji dan pascapuji berbeda

t-tests for paired samples, leukosit darah prauji & pascauji pada kontrol

Variable	Number of pairs	Case	Sig.	Mean	SD	SE of Mean
LEUKO.AHU	15	15	.104	7.4800	1.413	.365
LEUKO.BHU	15	15	.141	6.9000	1.545	.401

Mean	Paired Differences SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig.
7.4800	1.413	.365	1.97	14	.083
95% CI [-1.082, 1.246]					

Pembahasan :
 F (2-tail sig. =0,083, >0,05, jadi Ho diterima, Artinya rata-rata Leukosit pada Kontrol prauji dan pascauji adalah sama

t-tests for paired samples, LED prauji & pascauji pada APA

Variable	Number of pairs	Case	Sig.	Mean	SD	SE of Mean
LED.AAP	15	15	.000	18.0000	6.047	1.561
LED.BAP	15	15	.000	12.0000	4.195	1.083

Mean	Paired Differences SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig.
18.0000	6.047	1.561	7.45	14	.000
95% CI [3.702, 6.698]					

Pembahasan :
 F (2-tail sig. =0,000, <0,05, jadi Ho ditolak, Artinya rata-rata LED pada APA prauji dan pascauji berbeda

t-tests for paired samples, LED prauji & pascauji pada kontrol

Variable	Number of pairs	Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	sig.
LED.ARI	14	11.3533	2.457				
LED.BRI	14	11.3533	2.448				

Variable	Paired Differences			t-value	df	sig.
	Mean	SD	SE of Mean			
LEDCC	2.199	1.749		1.43	14	.178
95% CI (-1.397, 7.197)						

Dibahasan :
 - 2-tail sig. = 0,236, > 0,05, jadi Ho diterima,
 Artinya rata-rata LED pada kontrol prauji dan pascauji adalah sama.

t-tests for paired samples, CRP prauji & pascauji pada APA

Variable	Number of pairs	Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	sig.
CRP.AAP	14	92.3460	93.973				
CRP.BAP	14	12.4847	14.247				

Variable	Paired Differences			t-value	df	sig.
	Mean	SD	SE of Mean			
CRPCC	80.8613	82.637	21.11	3.78	14	.002
95% CI (34.297, 125.836)						

Dibahasan :
 - 2-tail sig. = 0,002, < 0,05, jadi Ho ditolak,
 Artinya rata-rata CRP pada APA prauji dan pascauji berbeda.

Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Rank Test
 CRP.AAP Kadar CRP prauji dan pascauji

CRP.BHU Kadar CRP pascapuji pd kontrol

Mean Rank	Cases			
4,00	15	-	Ranks	CRP.BHU EQ CRP.AHU
4,00	0	-	Ranks	CRP.BHU EQ CRP.AHU
	0		Ties	CRP.BHU EQ CRP.AHU
	--			
	15		Total	

$\chi^2 = 12,4078$ 1-Tailed P = 0,0007

Perbahasan :
 P 12-tail sig. <0,0007, <0,05, jadi di terima,
 artinya rata-rata CRP pada RJA prauji dan pascapuji berbeda

t-tests for paired samples, CRP prauji & pascapuji pada kontrol

Variable	Number of Pairs	Mean	SD	SE of Mean
CRP.AHU Kadar CRF (prauji pd kontrol)	15	5,8683	5,951	1,536
CRP.BHU Kadar CRF pascapuji pd kontrol	15	6,4761	12,349	3,185

Mean	SD	Paired Differences SE of Mean	t-value	df	1-tail sig
5,8683	5,951	2,057	-1,29	14	0,073
95% CI (-1,047, 3,8626)					

Perbahasan :
 P 12-tail sig. >0,073, >0,05, jadi di terima,
 artinya rata-rata CRP pada kontrol prauji dan pascapuji adalah sama.

Mann-Whitney U-Test
 CRP.AHU Kadar CRF prauji pd kontrol
 with CRP.BHU Kadar CRF pascapuji pd kontrol

Mean Rank	Cases			
7,33	11	-	Ranks	CRP.BHU LT CRP.AHU
10,50	4	-	Ranks	CRP.BHU GT CRP.AHU
	0		Ties	CRP.BHU EQ CRP.AHU
	--			
	15		Total	

$\chi^2 = 11,0229$ 1-Tailed P = 0,0066

Perbahasan :
 P 12-tail sig. <0,0066, >0,05, jadi di terima,

Artinya rata-rata IL-1Ra pada kontrol prauji dan pascapuji adalah sama.

t-tests for paired samples, Kadar IL-1Ra prauji & pascapuji pada APA

Variable	Number of pairs	Corr	Sig	Mean	SD	SE of Mean
IL-1Ra.APA Kadar IL-1Ra prauji pada APA	15	.872	.008	1007.6467	541.417	139.792
IL-1Ra.APA Kadar IL-1Ra pascapuji pada APA	15	.872	.008	646.4067	425.441	109.849

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
361.2400	459.824	119.469	3.09	14	.009

95% CI (-107.069, 616.392)

Pembahasan :

F (2-tail sig. = 0,009 < 0,05, jadi H_0 ditolak.

Artinya rata-rata IL-1Ra pada APA prauji dan pascapuji berbeda.

t-tests for paired samples, Kadar IL-1Ra prauji & pascapuji pada kontrol

Variable	Number of pairs	Corr	Sig	Mean	SD	SE of Mean
IL-1Ra.KON Kadar IL-1Ra prauji pada Kon	15	.109	.1658	305.0333	166.671	43.021
IL-1Ra.KON Kadar IL-1Ra pascapuji pada Kon	15	.109	.1658	354.7267	258.339	60.703

Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail Sig
49.6933	239.452	61.736	-0.87	14	.304

95% CI (-140.27, 90.880)

Pembahasan :
 P (2-tail sig. = 0,304, >0,05, jadi Ho diterima,
 Artinya rata-rata IL-1 β pada control prauji dan pascuji adalah sama.

t-tests for paired samples, kadar IL-1 prauji & pascuji pada APA

Variable	Number of pairs	Mean	SD	SE of Mean	t-value	df	2-tail sig.
IL1.AAP Kadar IL-1 prauji pada APA	15	100,9400	98,771	25,4975			
IL1.BAP Kadar IL-1 pascuji pada APA	15	59,8067	56,671	14,625			

Variable	Paired Differences			t-value	df	2-tail sig.
	Mean	SD	SE of Mean			
IL1.AAP - IL1.BAP	42,0333	70,097	18,023	2,33	14	0,031

95% CI (23,205, 100,861)

Pembahasan :
 P (2-tail sig. = 0,004, <0,05, jadi Ho ditolak,
 Artinya rata-rata IL-1 pada APA prauji dan pascuji berbeda.

Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test
 IL1.AAP Kadar IL-1 prauji pada APA
 with IL1.BAP Kadar IL-1 pascuji pada APA

Mean Rank	Cases
9,25	12 = Ranks IL1.BAP LT IL1.AAP
3,00	3 = Ranks IL1.BAP GT IL1.AAP
	0 Ties IL1.BAP EQ IL1.AAP
	15 Total

Z = -2,6966 2-tailed P = ,0038

Pembahasan :
 P (2-tail sig. = 0,0038, <0,05, jadi Ho ditolak,
 Artinya rata-rata IL-1 pada APA prauji dan pascuji berbeda.

t-tests for paired samples, kadar IL-1 prauji & pascuji pada kontrol

Variable	Number of Pairs	Diff Sig	Mean	SD	SE of Mean
IL1.AHU	Kadar IL-1 pra uji pada kontrol		11.933	12.247	3.162
IL1.BHU	Kadar IL-1 pasca uji pada kontrol		11.060	15.272	3.943

Paired Differences		t-value	df	Sig.
Mean	SD			
2.8067	17.970	4.411	14	.555

95% CI (-12.761, 7.147)

Perbahasan :
 F (2-tail sig.) = 0,773, > 0,05, jadi Ho diterima,
 Artinya rata-rata IL-1 pada kontrol pra uji dan pasca uji adalah sama.

Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Rank Test

IL1.AHU	Kadar IL-1 pra uji pada kontrol
IL1.BHU	Kadar IL-1 pasca uji pada kontrol

Mean Rank	Cases
4.00	2 - Ranks IL1.AHU LT IL1.AHU
7.25	4 + Ranks IL1.BHU GT IL1.AHU
9	9 Ties IL1.AHU EQ IL1.AHU
--	
	15 Total

Z = -1,5241 2-Tailed P = .0602

Perbahasan :
 F (2-tail sig.) = 0,602, > 0,05, jadi Ho diterima,
 Artinya rata-rata IL-1 pada kontrol pra uji dan pasca uji adalah sama.

Uji beda, tidak berpasangan, dengan distribusi tidak normal, Rasio IL-1/IL-1Ra pra uji pd APA & Kontrol

Mantelney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

RASILA	Rasio IL-1/IL-1Ra pra uji pd APA & Kontrol
by DIAGNOSIS	Diagnosis

Mean Rank	Cases
19.03	10 DIAGNOSIS = 1 AP
11.97	10 DIAGNOSIS = 2 BP
--	
	20 Total

```

                Exact          Unpaired for ties
                W          2-tailed P          Z          1-tailed
:
: 57.1          285.1          .0269          -2.2011
:0276

```

Pembahasan :
 Hasil exact 2-tailed P = 0,0269 , jadi < 0,05, Ho ditolak
 Artinya terdapat perbedaan rasio IL-1/IL-1RA pascaji pada APA dan
 kontrol.

Uji Beda , tidak berpasangan, dengan distribusi normal, Rasio IL-1/IL-1RA pascaji pada APA dan Kontrol

tests for independent samples
 of (DIAGNOSI) Diagnosis dan Rasio IL-1/IL-1RA pascaji pada APA
 dan Kontrol

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
Rasio IL-1/IL-1RA pascaji pd APA & Kontrol				
APA	15	.0743	.097	.025
Kontrol	15	.0300	.034	.009

Mean Difference = .0443
 Levene's Test for equality of Variances: F = 5.87, p = .025

Variances	t-value	df	2-Tail Sig.	SE of Diff.	90% CI for Diff.
Equal	1.87	28	.076	.023	[-.010, .092]
Unequal	1.87	17.80	.076	.027	[-.012, .092]

Pembahasan
 1. Uji kesamaan varian p = 0,025, jadi < 0,05, Ho ditolak, jadi
 kedua varian tidak sama
 2. Uji-t menggar variance tidak sama p = 0,076, > 0,05 jadi Ho
 diterima
 Jadi rasio IL-1/IL-1RA pascaji pada APA dan Kontrol adalah
 sama.

Uji beda, berpasangan, distribusi normal, Rasio IL-1/IL-1Ra awal pd APA

t-tests for paired samples

Variable	Number of pairs	t-Test Stat	Mean	SD	N of Pairs
RASILAAP	15	1.947	1.0363	1.194	15
RASILBAT	15	1.743	1.0343	1.194	15

Mean	Paired Differences		t-value	df	Sig.
	SD	SE of Mean			
1.03	.0226	.004	1.91	14	.074

Dibahasan :
 P (2-tailed) sig: = 0,434, jadi > 0,05, ho diterima
 Artinya rasio IL-1/IL-1Ra APA pada awal dan pascauji adalah sama.

Uji beda, berpasangan, distribusi tak normal, Rasio IL-1/IL-1Ra awal pd Kontrol

Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test

	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
RASILAHU	15	1.031147	1.012004	1.016	1.209
RASILBHU	15	1.029987	1.014447	1.015	1.129

RASILAHU Rasio IL-1/IL-1Ra awal pd Kontrol
 with RASILBHU Rasio IL-1/IL-1Ra pascauji pd Kontrol

Mean Rank	Cases
6.20	5 - Ranks RASILBHU < RASILAHU
6.25	5 + Ranks RASILBHU > RASILAHU
	2 Ties RASILBHU = RASILAHU
	--
	15 Total

Z = -1.9145 2-Tailed P = .0531

Dibahasan :
 2-tailed P = 0,7932, jadi > 0,05, ho diterima
 Artinya rasio IL-1/IL-1Ra Kontrol pada awal dan pascauji adalah sama.

Uji beda, tidak berpasangan, distribusi tak normal, Rasio IL-1/IL-1RA preuji pada APA dan kontrol

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum & Test pada rasio IL-1/IL-1RA pretes

RASIO Rasio IL-1/IL-1RA preuji pada APA dan kontrol
by DIAGNOSI Diagnosis

Mean Rank	Cases	Exact	Corrected for
19.00	11. DIAGNOSI = 1. AP	2-tailed Z	Z
19.97	11. DIAGNOSI = 2. K		
--	3. Total		
U	N	Z	P-tailed
59.5	285.5	11.84	-2.2007
.0776			

Perubahan
hasil 2-tailed Z = 11.84, p = 0.0264, jadi < 0.05, diartikan
artinya terdapat perbedaan rasio IL-1/IL-1RA pretes pada APA dan
kontrol

Uji beda, tidak berpasangan, distribusi tak normal, Rasio IL-1/IL-1RA pascapuji pada APA dan kontrol

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum & Test pada rasio IL-1/IL-1RA pascapuji

RASIO Rasio IL-1/IL-1RA pascapuji pada APA dan kontrol
by DIAGNOSI Diagnosis

Mean Rank	Cases	Exact	Corrected for
19.67	15. DIAGNOSI = 1. AP	2-tailed Z	Z
19.82	15. DIAGNOSI = 2. K		
--	31. Total		
U	N	Z	P
60.5	265.5	11.73	-1.3469
.1774			

Perubahan
hasil 2-tailed Z = 11.73, p = 0.0023, jadi < 0.05, diartikan

Artinya hasil uji t-IL-1Ra proteas pada APA dan kontrol adalah sama.

FACTOR ANALYSIS

Analysis Number 1: Listwise deletion of cases with missing values
Extraction: 1 for analysis 1, Principal Components Analysis
(PC)

Initial Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Pct of Var	Cum Pct
IL1.A	1.00000	1	1.70922	95.5	
IL1.B					
IL1RA.A	1.00000	1	.29078	14.5	
IL1.C					

PC: extracted 1 factors.

Factor Matrix:

	Factor 1
IL1.A	.92445
IL1RA.A	.92445

Final Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Pct of Var	Cum Pct
IL1.A	.85461	1	1.70922	95.5	
IL1.B					
IL1RA.A	.85461	1			

Rotating rotation: 1 for extraction: 1 in analysis 1
1: PC EXACT factor scores will be saved.

Following factor scores will be added to the working file:

Name	Label
FACT1_1	REGR factor score 1 for analysis 1

Analysis number 1: Listwise deletion of cases with missing values
Extraction: 1 for analysis 1, Principal Components Analysis
(PC)

Initial Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Pct of Var	Cum Pct
COMP.A	1.00000	1	1.18571	63.7	
IL1.B					
IL1RA.A	1.00000	2	.90709	19.1	
IL1.C					
IL1D.A	1.00000	3	.46610	9.2	
IL1.E					

```

IRP.A          1.00000  *      4          .26615          5.3
P6.5
TEMP.A         1.00000  *      5          .17496          3.6
.00.0

```

EC extracted 3 factors.

Factor Matrix:

```

                Factor 1
COMP.A         .63090
LEKO.A         .73890
LED.A          .65197
IRP.A          .80038
TEMP.A         .79974

```

Final Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Pct of Var Com
COMP.A	.46363	1	3.16571	63.7
LEKO.A	.54597			
LED.A	.72585			
IRP.A	.64069			
TEMP.A	.62958			

Skipping rotation 1 for extraction 1 in analysis 1
1 PC EXACT factor scores will be saved.

Following factor scores will be added to the working file:

Name	Label
FA1_2	REGR factor score 1 for analysis 1

Correlation Coefficients, IL-1 dengan Fac1-2 (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada pra uji

IL1.A	FA1_2
IL1.A	1.0000
	.2469
	30
	Pa = .154
FA1_2	1.0000
	.2469
	30
	Pa = .154

(Coefficient / .Cases) / 2-tailed significance
* . * is printed if a coefficient cannot be computed

Correlation Coefficients, IL-1RA dengan Fac1-2 (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada pra uji

IL1RA.A	FA1_2
IL1RA.A	1.0000
	.6193
	30


```

1-          N= 1000
FACTOR 2          1.00000
          3
1- 1000          N= 1000

```

Coefficient = Cases: Deleted listwise
 * . is printed if a coefficient cannot be computed

Correlation Coefficients, IL-1 dan IL-1Ra dengan FACL-2 (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada preuji

```

          FACL 1          FACL
FACTOR 1          1.00000          .97100
          3          3
F= 1.000          P= .000
FACTOR 2          1.00000          1.00000
          3          3
P= .000          P= .000

```

Coefficient = Cases: Deleted listwise
 * . is printed if a coefficient cannot be computed

Analysis number 1 Listwise deletion of cases with missing values
 Extraction 1 for analysis 1: Principal Components Analysis
 PC

Initial Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Per of Var	Sum
IL1.B	1.00000	1	1.14019	57.0	
IL1RA.B	1.00000	1	.88981	43.0	

PC extracted 1 factors.

Factor Matrix:

	Factor 1
IL1.B	.99509
IL1RA.B	.99509

Final Statistics:

Variable	Communality	Factor	Eigenvalue	Per of Var	Sum
IL1.B	.97011	1	1.14019	57.0	
IL1RA.B	.97011				

Rotating Rotation 1 for extraction 1 in analysis 1
 1 PC EXACT factor scores will be saved

Following factor scores will be saved to the working file:
 Name Label

```

FACTOR 2      #EGF factor score 1 for analysis 1

Analysis number 1 Listwise deletion of cases with missing values
Extraction 1 for analysis 1: Principal Components Analysis
PC1

Initial Statistics:
Variable      Communalities * Factor Eigenvalue  Pct of Var  Cum
Act
-
DAMP.B       1.00000 * 1      2.44559    48.9
49.9
LEKO.B       1.00000 * 1      1.17566    23.5
2.4
LED.B        1.00000 * 2      .663e4     13.3
46.3
CRP.B        1.00000 * 3      .49277     9.9
56.2
TEMP.B       1.00000 * 4      .19233     3.8
111.0

PC extracted 2 factors.
Factor Matrix:
Variable      Factor 1      Factor 2
DAMP.B       .86845      .60116
LEKO.B       .74101     -.83491
LED.B        .75485     -.46221
CRP.B        .69102     .88777
TEMP.B       .72528     .50327

Final Statistics:
Variable      Communalities * Factor Eigenvalue  Pct of Var  Cum
Act
-
DAMP.B       .68452 * 1      2.44559    48.9
49.9
LEKO.B       .85691 * 2      1.17566    23.5
2.4
LED.B        .76536 * 3
CRP.B        .78778 * 4
TEMP.B       .52666 * 5

Skipping rotation 1 for extraction 1 in analysis 1
2 PC EXACT factor scores will be saved.
Following factor scores will be added to the working file:

Name      Label
FA01_4    #EGF factor score 1 for analysis 1
FA02_4    #EGF factor score 1 for analysis 1

```

Correlation Coefficients, IL-1 dengan Fac1-4 (komplaman, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada pascauji

```

          TITLE      FAC1_4
DAMP.B   1.00000     .0307
          .37         1)

```

```

          P= .          P= .000
FAC1_4    .6200    1.0000
          .30          .30
          P= .793    P= .
Coefficient / (Cases) / 2-tailed Significance:
". ." is printed if a coefficient cannot be computed
    
```

Correlation Coefficients, IL-1Ra dengan Fac1-4 (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada pascauji

```

          IL1RA.B    FAC1_4
IL1RA.B    1.0000    .6402
          .30          .30
          P=          P= .000
FAC1_4     .6402    1.0000
          .30          .30
          P= .000    P= .
    
```

Coefficient / (Cases) / 2-tailed Significance:
 ". ." is printed if a coefficient cannot be computed

Correlation Coefficients, IL-1 dan IL-1Ra dengan Fac1-4 (komplemen, leukosit, LED, CRP dan temperatur) pada pascauji

```

          FAC1_3    FAC1_4
FAC1_3     1.0000    .4571
          .30          .30
          P=          P= .000
FAC1_4     .4571    1.0000
          .30          .30
          P= .000    P= .
    
```

Coefficient / (Cases) / 2-tailed Significance:
 ". ." is printed if a coefficient cannot be computed