

**EFEK N- ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (Ox-LDL) DAN E-SELECTIN DALAM PENGHAMBATAN ATEROSKLEROSIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**TESIS**



**Oleh:**

**Febri Kurniawati**

**S961302001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS/  
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**2017**

**EFEK N- ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)* DAN E-SELECTIN DALAM PENGHAMBATAN ATEROSKLEROSIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Spesialis Penyakit Dalam  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Sebelas Maret Surakarta

**Oleh:**

**Febri Kurniawati**

**S961302001**

**PEMBIMBING:**

**Prof. Dr. dr. H.M. BambangPurwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM**

**Drs. Sumardi, MM**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS /  
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**2017**

## LEMBAR PENGESAHAN


Telah disetujui dan disahkan oleh pembimbing tesis  
Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Sebelas Maret Surakarta, hasil penelitian yang berjudul

**EFEK N- ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (Ox-LDL) DAN E-SELECTIN DALAM PENGHAMBATAN ATEROSKLEROSIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

~~Disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Spesialis Penyakit Dalam  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Sebelas Maret Surakarta~~

Surakarta, 10 November 2017

Pembimbing Tesis

  
Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM  
NIP. 19480719.197609.1.001

~~Pembimbing/Konsultan Statistik:~~

  
Drs. Sumardi, MM  
NIP. 1962908.19870.21.004

Telah diuji dan diseminarkan pada Jumat, 10 November 2017  
di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta,  
penelitian Tugas Akhir yang berjudul


**EFEK N-ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (Ox-LDL) DAN E-SELECTIN DALAM PENGHAMBATAN ATEROSKLEROSIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta



**Wachid Putranto, dr., SpPD-KGH, FINASIM**  
NIP. 197202262005011001

Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta



**Prof. Dr. HM Bambang Purwanto, dr., SpPD-KGH, FINASIM**  
NIP. 196205221989011001

**Telah diuji pada :**

**Hari Jumat, 10 November 2017**

---

**PANITIA PENGUJI TESIS**

**Ketua** : Prof. Dr. dr. H.M.Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH,  
FINASIM

**Anggota** :

1. dr. Wachid Putranto. Sp.PD-KGH, FINASIM

2. Drs. Sumardi, MM

## **PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI**

Penulis menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul “Efek N- Asetil Sistein Terhadap Kadar Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-Ldl) Dan E-Selectin Dalam Penghambatan Aterosklerosis pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2” ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar akademik.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai author dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila penulis melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka penulis bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 10 November 2017

Febri Kurniawati

S961302001

## **MOTTO**

“Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang”

**Kuperuntukan kepada :**

**Orang tua dan suami saya tercinta atas dukungan serta doa-doanya**

**Guru-guru, teman sejawat dan seluruh civitas akademika**

**Almamater**

“Barangsiapa yang keluar untuk mencari ilmu maka ia berada di jalan Allah hingga ia pulang”. (HR. Tirmidzi)

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. (QS. Al-Mujadalah: 11)

Katakanlah (Muhammad), “Sesungguhnya shalatku, ibadahku, hidupku dan matiku hanyalah untuk Allah, Tuhan seluruh alam. Tidak ada sekutu bagi-Nya, dan demikianlah yang diperintahkan kepadaku dan aku adalah orang pertama-tama berserah diri (muslim). (QS. Al-An’am : 162-163)

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillahabbil'aalamin penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan usulantesis yang berjudul: "Efek N- Asetil Sistein Terhadap Kadar Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-Ldl) Dan E-Selectin Dalam Penghambatan Aterosklerosis pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2" ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada: .

1. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
2. dr. Endang Agustinar, M.Kes sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengizinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS interna.
3. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD, KGH, FINASIM selaku Pembimbing dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini,serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
4. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.



5. dr. Wachid Putranto, Sp.PD-KGH, FINASIM selaku KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam dan sekaligus sebagai Penguji, yang telah memberikan pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam penyusunan tesis ini.
6. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof Dr dr HA Guntur Hermawan SpPD KPTI FINASIM (alm), Prof Dr dr Djoko Hardiman SpPD KEMD FINASIM (alm), dr Suradi Maryono SpPD KHOM FINASIM, dr Sumarmi Soewoto SpPD KGER FINASIM, dr Tatar Sumanjar SpPD KPTI FINASIM, dr Tantoro Harmono SpPD KGEH FINASIM (alm), dr Tri Yuli Pramana SpPD KGEH FINASIM, dr Supriyanto Kartodarsono, SpPD KEMD FINASIM, dr Supriyanto Muktiatmojo SpPD KHOM FINASIM (alm), dr Dhani Redhono SpPD KPTI FINASIM, dr Paulus Kusnanto, SpPD KGEH FINASIM, dr Arifin, SpPD KIC FINASIM, dr Fatichati Budiningsih SpPD KGer FINASIM, dr Agung Susanto SpPD FINASIM, dr Arief Nurudin SpPD FINASIM, dr Agus Joko Susanto SpPD FINASIM, dr Yulyani Werdiningsih SpPD FINASIM, dr Sri Marwanta SpPD MKes, dr Aritantri D SpPD MSc, dr Bayu Basuki Wijaya SpPD MKes, dr R Satriyo SpPD MKes, dr Evi Nurhayatun SpPD MKes, dr Eva N SpPD MKes, dr Ratih Tri K SpPD, dr Yudhi Hadjianto SpPD MKes, dr Agus Jati, SpPD, dr Nurhasan Agung SpPD MKes, dr Aryo Suseno SpPD MKes, dr Ratih Arianita SpPD MKes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
7. Ayahanda Prof. Dr. dr. Sumarno, SpMK(K), Ibunda tercinta dr. Liliek Retnowati, serta bapak dan ibu mertua yang penulis hormati dan sayangi. Suami tercinta dr. Ayyub Iswahyudi, SpOG, MKes. Kakak perempuan tersayang dr. Feni Purnamawati dan dr. Vina Oktorah Rahmawati. Seluruh keluarga yang telah memberikan kasih sayang, semangat, dengan sabar dan tulus memberikan dorongan moral dan material dalam penyelesaian tesis ini dan juga proses menjalani program pendidikan dokter spesialis I Ilmu Penyakit Dalam.

8. Seluruh teman sejawat seperjuangan, senior, junior, serta teman-teman angkatan XIV Residen Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini dan selama menjalani pendidikan.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam pengerjaan penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini.

Surakarta, 10 November 2017

Penyusun

## RINGKASAN

### EFEK N- ASETIL SISTEIN TERHADAP KADAR *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)* DAN E-SELECTIN DALAM PENGHAMBATAN ATEROSKLEROSIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

**Febri Kurniawati**

DM tipe2 terbukti berhubungan dengan disfungsi endotel dimana hiperglikemia akan menyebabkan terjadinya autooksidasi glukosa sehingga terbentuk radikal bebas (stress oksidatif), peningkatan jalur poliol yang menurunkan antioksidan endogen, peningkatan *non enzymatic glycated*-LDL dan penurunan pengambilan kembali oleh reseptor dan katabolisme LDL. E-selectin diekspresikan terbatas di endothel terhadap sitokin inflamasi dan memediasi penarikan leukosit secara lambat pada pembuluh darah yang mengalami inflamasi. N-asetilsistein merupakan senyawa mengandung tiol dengan efek antioksidan dan anti inflamasi. Penelitian ini bertujuan membuktikan dan membandingkan pengaruh terapi N-asetil sistein terhadap kadar Ox-LDL dan kadar E-selectin pada pasien DM tipe 2.

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental, metode *randomized controlled trial*, 40 subyek pasien DM tipe 2 di poliklinik endokrin terbagi menjadi 2 yaitu kelompok kontrol (terapi standar + placebo) dan kelompok perlakuan (terapi standar + n-asetilsistein) selama 4 minggu. Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dianalisis menggunakan *SPSS 22 for windows*, nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik. Hasil perhitungan beda 2 mean untuk variabel delta Ox-LDL pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan ( $-111,30 \pm 237,73$ ) pg/mL dan ( $524,45 \pm 273,62$ ) pg/mL ( $p = 0,001$ ). Hasil perhitungan beda 2 mean dengan uji *Mann Whitney* antara variabel delta-E-selectin pada kelompok placebo ( $0,70 \pm 9,70$ ) mg/dl dan kelompok perlakuan ( $28,69 \pm 18,72$ ) mg/dl ( $p = 0,001$ ). Pemberian terapi N-asetilsistein secara bermakna menurunkan kadar Ox-LDL dan kadar E-selectin pada pasien DM tipe 2.

## SUMMARY

### EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE ON LEVELS OF *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)* AND E-SELECTIN LEVELS IN ATHEROSCLEROTIC INHIBITION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

**Febri Kurniawati**

Type 2 diabetes and insulin resistance has been shown to be associated with endothelial dysfunction that hyperglycemia causes oxidative glycosylation to form free radicals (oxidative stress), increased protein glycation, increased polyol pathway that decreases endogenous antioxidants, increase in non-enzymatic glycated LDL and decreased retrieval by and catabolism of LDL receptors. E-selectin is limited expressed in endothel by inflammatory cytokines and slowly mediates leukocytes migration to the inflammatory blood vessels. N-acetylcysteine is a thiol-containing compounds with antioxidant and anti-inflammatory effects. N-acetylcysteine antioxidant effects occur directly through interaction with ROS electrophilic or as precursors of glutathione. This study aims to know and compare the therapeutic effect of N-acetylcysteine on levels of Ox-LDL and E-selectin levels of patients with type 2 diabetes.

This research used experimental study design, randomized controlled trial, 40 subjects with type 2 diabetes patients divided into two: placebo group (standard therapy + placebo) and treatment group (standard therapy + n-acetylcysteine) for 4 weeks. Data was presented in the form of mean  $\pm$  SD and analyzed using SPSS 22 for windows, value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The calculation results of 2 mean difference for variable delta ox- LDL in the placebo group ( $-111,30 \pm 237,73$ ) pg/mL and n-acetylcysteine group ( $524,45 \pm 273,62$ ) pg/mL ( $p = 0.001$ ). The calculation results of 2 mean by Mann Whitney test for variable delta-E-selectin in the placebo group ( $0,70 \pm 9,70$ ) mg/dl and n-acetylcysteine group ( $28,69 \pm 18,72$ ) mg/dl ( $p = 0,001$ ). N-acetylcysteine therapy in patients with type 2 diabetes can significantly reduce levels of Ox-LDL and E-selectin levels.

Febri Kurniawati. S961302001. Efek N-asetilsistein Terhadap Kadar *E-Selectin Dan Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-Ldl)* Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. THESIS. Pembimbing: Prof. Dr. H.M Bambang Purwanto, dr. KGH Sp.PD FINASIM. Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sebelas Maret Surakarta.

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Diabetes Melitus tipe 2 berhubungan dengan disfungsi endotel dimana hiperglikemia akan menyebabkan terjadinya autooksidasi glukosa sehingga terbentuk radikal bebas (stress oksidatif), peningkatan jalur poliol yang menurunkan antioksidan endogen, peningkatan non enzymatic glycosylated-LDL dan penurunan pengambilan kembali oleh reseptor dan katabolisme LDL. E-selectin diekspresikan terbatas di endothel terhadap sitokin inflamasi dan memediasi penarikan leukosit secara lambat pada pembuluh darah yang mengalami inflamasi. N-asetilsistein merupakan senyawa mengandung tiol dengan efek antioksidan dan antiinflamasi sehingga melindungi sel dari stres oksidatif.

**Tujuan Penelitian** Penelitian ini bertujuan membuktikan, mengetahui dan membandingkan pengaruh terapi N-asetil sistein terhadap kadar E-selectin dan kadar Ox-LDL pasien DM tipe 2

**Metode Penelitian** Penelitian eksperimental, randomized controlled trial, 40 subyek pasien DM tipe 2 poliklinik endokrin terbagi 2 yaitu kelompok plasebo 20 subyek (terapi standar + placebo) dan kelompok perlakuan 20 subyek (terapi standar + n-asetilsistein 200mg/ 8jam) selama 4 minggu. Data dalam bentuk mean  $\pm$  SD, analisis menggunakan SPSS 22 for windows, nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik. Uji beda mean, untuk mengetahui beda mean antara kelompok n-asetilsistein dan plasebo sebelum dan sesudah perlakuan, digunakan uji t sampel independen (distribusi data normal) dan digunakan uji mann whitney (distribusi tidak normal). Untuk mengetahui beda mean antara sebelum dengan sesudah perlakuan dalam satu kelompok digunakan uji t sampel berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji wilcoxon).

**Hasil Penelitian** Kadar E-selectin sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol ( $46,06 \pm 20,49$ ) mg/dl dan ( $45,63 \pm 17,64$ ) mg/dl, Ox-LDL ( $1707,4 \pm 332,64$ ) pg/ml dan ( $1818,70 \pm 220,0$ ) pg/ml. Kelompok perlakuan sebelum dan sesudah, kadar E-selectin ( $67,06 \pm 22,74$ ) mg/dl dan ( $28,37 \pm 7,41$ ) mg/dl, Ox-LDL ( $1877,40 \pm 310,27$ ) pg/ml dan ( $1352 \pm 255,02$ ) pg/ml. Hasil perhitungan beda 2 mean, uji *Mann Whitney* antara variable delta-E selectin kelompok kontrol dan n-asetilsistein ( $0,70 \pm 9,70$ ) mg/dl dan ( $28,69 \pm 18,72$ ) mg/dl, perbedaan signifikan ( $p = 0,001$ ). Hasil Perhitungan beda 2 mean variabel delta-oxldl kelompok placebo dan n-asetilsistein ( $-111,30 \pm 237,73$ ) pg/ml dan ( $524,45 \pm 273,62$ ) pg/ml, perbedaan signifikan ( $p = 0,001$ ).

**Kesimpulan** Pemberian terapi N-asetilsistein pada pasien DM tipe 2 secara bermakna dapat menurunkan kadar E-selectin dan kadar Ox-LDL.

**Kata kunci** : N-asetilsistein, E-selectin, Ox-LDL, DM tipe 2

Febri Kurniawati. S961302001. Effect of N-Acetylcysteine on Levels of Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-Ldl) And E-Selectin In Atherosclerotic Inhibition of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. THESIS. Supervisor: Prof.Dr.H.M Bambang Purwanto, dr. KGH Sp.PD FINASIM. Specialistic Medical Doctor Education Program I. Internal Medicine.Sebelas Maret University Surakarta.

#### ABSTRACT

**Background** Type 2 diabetes mellitus shown to be associated with endothelial dysfunction. Hyperglycemia leads to glucose autooxydation, become free radicals (oxidative stress), increased protein glycation, increased polyol pathway that decreases endogenous antioxidants, increase in non-enzymatic glycated LDL and decreased retrieval by and catabolism of LDL receptors. E-selectin is expressed in limited amounts in endothel by inflammatory cytokines then slowly mediates leukocytes migration to the inflammatory blood vessels. N-aetylcystein, a thiol-containing compounds with antioxidant and anti-inflammatory effects, can protect cells from oxidative stress.

**Research Purpose** To know and compare the therapeutic effect of N-acetylcysteine on levels of Ox-LDL and E-selectin in patients with type 2 diabetes.

**Research Methods** This research used experimental study design, randomized controlled trial, 40 subjects with type 2 diabetes patients were divided into two: control group (standard therapy + placebo) and treatment group (standard therapy + n-acetylcysteine) for 4 weeks. Data was presented in the form of mean  $\pm$  SD and analyzed using SPSS 22 for windows, value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Mean different test used to determine the mean difference between the groups n-acetylcysteine and placebo before and after treatment were used independent samples t test (normal data distribution) and Mann Whitney (when the distribution was not normal). To determine the mean difference between before and after treatment in a group, paired samples t test was used when the data were normally distributed (Wilcoxon test used when the distribution was not normal).

**Research Result** Ox-LDL levels before and after treatment to placebo ( $1707.4 \pm 332.64$ ) pg/mL and ( $1818.70 \pm 220$ ) pg/mL. E-selectin levels before and after treatment to placebo ( $46,06 \pm 20,49$ ) mg/dl and ( $45,63 \pm 17,64$ ) mg/dl. N-acetylcysteine groups levels of Ox-LDL levels before and after treatment ( $1877.40 \pm 310.27$ ) pg/mL and ( $1352 \pm 255.02$ ) pg/mL. E-selectin levels before and after treatment ( $67,06 \pm 22,74$ ) mg/dl and ( $28,37 \pm 7,41$ ) mg/dl. The calculation results of 2 mean for variable delta-E-selectin in the placebo and N-acetylcysteine group ( $0,70 \pm 9,70$ ) mg/dl dan ( $28,69 \pm 18,72$ )mg/dl, showed significant differences ( $p = 0.001$ ). The calculation results of 2 mean difference for variable delta-oxLDL in the placebo and N-acetylcysteine group ( $-111,30 \pm 237,73$ ) pg/mL and ( $524,45 \pm 273,62$ ) pg/mL, showed significant differences ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion** N-acetylcysteine in patients with type 2 diabetes mellitus can significantly reduce levels of MCP-1 and Ox-LDL levels.

**Keywords:** N-acetylcysteine, E-selectin, Ox-LDL, type 2 diabetes mellitus

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN THESIS .....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH .....	viii
RINGKASAN .....	xi
<i>SUMMARY</i> .....	xii
ABSTRAK .....	xiii
<i>ABSTRACT</i> .....	xiv
DAFTAR ISI .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xviii
DAFTAR TABEL .....	xx
DAFTAR GRAFIK .....	xxii
DAFTAR SINGKATAN .....	xxiii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat penelitian .....	5

2.1. Diabetes melitus.....	7
2.1.1. Patogenesis komplikasi DM .....	8
2.1.2. Sumber ROS pada DM tipe 2.....	9
2.1.3. Mekanisme ROS mengaktivasi empat mekanisme komplikasi DM .....	12
2.1.4. Implikasi klinis disfungsi endotel .....	15
2.2. Aterosklerosis .....	20
2.2.1. Faktor Resiko Aterosklerosis .....	20
2.2.2. Patofisiologi Aterosklerosis .....	22
2.2.3. Tahapan Aterosklerosis .....	25
2.3. Oksidasi LDL (Ox-LDL) .....	31
2.4. E-selectin .....	34
2.5. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Aterosklerosis .....	37
2.6. N-Asetil Sistein .....	39
BAB 3. Kerangka Teori dan Hipotesis .....	46
3.1. Kerangka Teori .....	46
3.2. Hipotesis Penelitian .....	49
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	50
4.1. Tempat dan Waktu .....	50
4.2. Jenis Penelitian .....	50
4.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling.....	50



4.4. Jadwal penelitian .....	53
4.5. Variabel Penelitian Definisi Operasional .....	54
4.6. Instrumen Penelitian.....	57
4.7. Alur Penelitian.....	61
4.8. Analisis Penelitian.....	62
BAB 5. HASIL PENELITIAN .....	63
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian .....	63
5.2. Pengujian Variabel Utama.....	68
BAB VI. PEMBAHASAN .....	81
6.1. Pendekatan Prinsip Ontologi .....	81
6.2. Pendekatan Prinsip Epistemologi .....	84
6.3. Pendekatan Prinsip Aksiologi .....	86
6.4. Nilai Kebaruan Penelitian .....	86
6.5. Keterbatasan Penelitian .....	88
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	89
7.1. KESIMPULAN .....	89
7.2. SARAN .....	89
DAFTAR PUSTAKA.....	91
LAMPIRAN.....	101

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Faktor Risiko Kardiovaskular dan Disfungsi Endotel....	8
Gambar 2.2. Mekanisme Komplikasi DM.....	9
Gambar 2.3. Rantai Elektron Transport di Mitokondria.....	11
Gambar 2.4. Produksi ROS Pada Resistensi Insulin.....	12
Gambar 2.5. Mekanisme ROS mengaktivasi empat mekanisme komplikasi DM.....	13
Gambar 2.6. Hubungan Hiperglikemia dengan Inflamasi.....	15
Gambar 2.7. Hubungan Inflamasi dengan Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis.....	17
Gambar 2.8. Immunopatogenesis .....	19
Gambar 2.9. Fase Inisiasi.....	26
Gambar 2.10. Fase Progresi.....	27
Gambar 2.11. Fase Destabilisasi Plak Aterosklerosis.....	28
Gambar 2.12. Hipotesa Urutan Interaksi Seluler.....	29
Gambar 2.13. Peran Makrofag pada Inflamasi Arteri.....	31
Gambar 2.14. Efek aterogenik ox-LDL.....	33
Gambar 2.15. Struktur Selectin.....	34
Gambar 2.16. Interaksi Leukosit, Trombosit, dan Endothel.....	36

Gambar 2.17.	Struktur Molekul N-Asetil Sistein.....	39
Gambar 2.18.	Farmakodinamik N-Asetil Sistein.....	44
Gambar 3.1.	Kerangka Teori .....	46
Gambar 4.1.	Diagram alur pemeriksaan E-selectin dan Ox-LDL.....	60
Gambar 4.2.	Kerangka operasional kajian N-asetil sistein terhadap kadar E-selectin dan Ox-LDL pada pasien DM tipe 2 .	61
Gambar 6.1.	Aspek-aspek Nilai-nilai Kebaruan .....	87

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Jadwal Penelitian.....	53
Tabel 4.2. Variabel Perancu.....	54
Tabel 4.3. Definisi Operasional Variabel.....	55
Tabel 5.1. Perbandingan Jenis Kelamin Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	65
Tabel 5.2. Perbandingan Umur Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	66
Tabel 5.3. Pengujian Homogenitas Variabel Karakteristik Klinis pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	67
Tabel 5.4. Perbandingan Kadar E-Selectin dan Ox-LDL pada kelompok Kontrol dan Perlakuan pada Kondisi Sebelum Perlakuan .....	71
Tabel 5.5. Perbandingan Kadar E-Selectin dan Ox-LDL pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan pada Kondisi Sesudah Perlakuan .....	72
Tabel 5.6. Perbandingan Kadar E-Selectin dan Ox-LDL Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Kontrol .....	74

Tabel 5.7.	Perbandingan Kadar E-Selestin danOx-LDL Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Perlakuan .....	75
Tabel 5.8.	Perbandingan Delta-eselectin dan Delta-oxldl pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	79

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 5.1. Perubahan Kadar E-selectin Sebelum (Pre) dan Sesudah (Post) pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan NAS .....	77
Grafik 5.2. Perubahan Ox-LDL Sebelum (Pre) dan Sesudah (Post) pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan NAS .....	78

## DAFTAR SINGKATAN

APR	: Acute Phase Respon
AR	: Aldosa Reductase
ADA	: American Diabetes Association
ADP-Ribose	: Adenosine Diphosphate
AGEP	: Advanced Glycosylation End Product
Apo A-1	: Apolipoprotein A-1
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
APC	: Antigen Presenting Cell
ATP	: Adenosin Triposphate
AT-III	: Antithrombin-III
CSF	: Colony Stimulating Factor
DAG	: Diacylglycerol
DAMP	: Damage Associated Molecular Pattern
DM	: Diabetes Mellitus
EC	: Endothelial Cell
ECM	: Extra Cellulare Matrix
ELFA	: Enzyme Linked Fluorecence Assay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ERDF	: Endothelium Dependent Relaxation Factor
FADH <sub>2</sub>	: Flavine Adenine Dinucleotide

FFA	: Free Fatty Acid
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GAPDH	: Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase
GCS	: Glutamyl Cysteine Synthetase
GGE	: Gradien Gel Electrophoresis
GLUT-1	: Glucosa Transporter-1
GLUT-4	: Glucosa Transporter-4
GSH	: Glutathione S-Transferase
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-CoA	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
Hs-CRP	: High sensitivity-C- Reactive Protein
ICAM - 1	: Inter Cellulare Adhesion Molecule-1
IFN – $\gamma$	: Interferon Gamma
IK $\beta$	: Inhibitor Kappa $\beta$
IKK $\beta$	: Inhibitor of Nuclear Factor Kappa- $\beta$ Kinase
IL - 1 $\beta$	: Interleukin-1 $\beta$
IL – 6	: Interleukin-6
IL – 8	: Interleukin–8
IL - 12	: Interleukin-12
IMA	: Infark Miokard Akut
kDA	: kilo Dalton



LDL-MSR	: Low Density Lipoprotein - Macrophage Scavenger Reseptor
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCP - 1	: Monocyte Chemoattractant Protein
MCSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
MDA	: Malonate Dialdehyda
MHCII	: Major Histocompatibility Complex II
MMP	: Matrix Metalloproteinase
NA	: Nicotinic Acid
NQMI	: Non Q wave Myocardial Infarction
NADH	: Reduced Nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAS	: N-asetilsistein
NF $\kappa$ $\beta$	: Nuclear Factor Kappa Beta
NO	: Nitrite Oxyde
Ox-LDL	: Oxidized Low Density Lipoproteins
PARP	: Poly ADP-Ribose Polymerase
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor – 1
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PI-3K	: Phosphatidil Inositol-3 Kinase
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKC	: Protein Kinase C

PKC- $\beta$	: Protein Kinase C type $\beta$
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acid
P450	: Protein 450
RAGE	: Reseptor Advanced Glycosylation End Products
RCT	: Randomized Contro lTrial
ROS	: Reactive Oksigen Species
rpm	: rotasi per-menit
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SOD	: Superoxide Dismutase
SOR	: Senyawa Oksigen Reaktif
SMC	: Smooth Muscle Cell
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
TCA cycle	: Tricarboxylic acid cycle
TF	: Tissue Factor
TGF- $\beta$ 1	: Transforming Growth Factor Beta 1
TLR	: Toll-like Receptor
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor-Alpha
t-PA	: Tissue Plasminogen Activator
TXA	: Thromboxane
VCAM -1	: Vasculare Cell Adhession Molecule-1
VEGF	: Vascular Endothel Growth Factor

VSMC : Vascular Smooth Muscle Cell

vWF : Von Willebrand's Factor

WHO : World Health Association