

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2021 Vol 8 (2)

Juli 2021

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft* Ditinjau dari Proliferasi *Endotel Progenitor Cell* dan Angiogenesis pada Tikus *Sprague Dawley*

Pengaruh Ekstrak Daun Wungu terhadap Kadar Malondialdehid Darah pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 1

Hormone and Macroscopic Profile of Classical and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma

Pengaruh Latihan Zumba terhadap Kadar LDL dan Tingkat Stres Oksidatif Wanita Usia Dewasa Muda

Hubungan Faktor Fisik, Penyakit Komorbid, dan Faktor Psikis dengan Kualitas Hidup Lansia Penderita Osteoarthritis

Pengaruh Senam 'Permata-Ku' terhadap Perbaikan Skor OSDI pada Penderita *Computer Vision Syndrome*

The difference of physical fitness of short stature children with and without Channa striata extract (CSE) supplementation

Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap

The Effect of Plyometrics and Aerobic Exercises on Short-Term Memory

Validasi Temporal Prediktor Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Penderita Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST

Pola Pemberian Antibiotik di Era Pandemi Covid-19 (Studi Kasus di Rumah Sakit Nasional Diponegoro)

Hubungan Tingkat Ekspresi *Programmed Death Ligand-1* dengan Faktor Prognostik pada Pasien Karsinoma Nasofaring

Pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase Penderita Limfoma Non-Hodgkin yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Perbedaan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik Generasi Kedua Selama kurang dari Empat Bulan dan lebih dari Empat Bulan

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan *Full Thickness Skin Defect* pada Tikus *Sprague Dawley*

Perbedaan Efektivitas Latihan *Core* dengan *Swissball* dan *Resistance Band* terhadap Peningkatan Endurance Otot *Core* Remaja Obesitas

Case Report

Seorang Pasien dengan Batu Staghorn Bilateral dan Spondilitis Ankilosis : Laporan Kasus Langka

Peran Latihan Terapeutik pada Pasien Wanita 23 Tahun dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Erupsi Akneiformis pada AML dengan Regimen Kemoterapi "3+7"

Immunoassay interference: Studi kasus Nefritis Lupus kelas IV, Sindroma Mielodisplasia dan Neuropsikiatrilupus





p-ISSN 2301-4369 e-ISSN 2685-7898

Advisory Board

Dr. dr. Dodik Tugaworo Pramukarso, Sp.S(K) /RSUP Dr. Kariadi

Editor-in-chief

Dr. dr. Erwinanto, Sp.OG(K) /RSUP Dr. Kariadi

Jurnal Manager

dr. Maya Nuriya Widyasari, Sp.Rad (K) /RSUP Dr. Kariadi

Editors

Dr. dr. Mexitalia Setiawati Estiningtyas M, Sp.A (K) / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Antonius Gunawan Santoso, Sp.Rad(K) / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Santosa, Sp.PD-KHOM / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An, KNA / RSUP Dr. Kariadi

Dr. dr. Muyassaroh, Sp.THT-KL (K), M.Si.Med / RSUP Dr. Kariadi

dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. Aditya Kurnianto, SpS / RSUP Dr. Kariadi

Elyana Sri Sulistyowati, S.Kep.Ns, MARS / RSUP Dr. Kariadi

Arif Basuki Rahmat, S.Kep. Ns, MANP / RSUP Dr. Kariadi

Peer-Reviewers

dr. Erythrina Permata Sari, SpBP-RE(K) / KSM Bedah RSUP Persahabatan, Jakarta
Dra. Ani Margawati, MKes, PhD / Ketua Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Prof. dr. Edi Dharmana, PhD, SpPark / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

dr. Franciscus Arifin, MSi, SpB-KBD, FInCS, FICS. / RSUD dr M Soewandhie Surabaya
dr. Anggoro Budi Hartopo, MSc, PhD, SpPD, SpJP / Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada / RSUP. Dr. Sardjito

Dr.dr. Neneng Ratnasari SpPD. KGEH, FINASIM / Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

Prof. Dr. dr. Winarto, DMM., SpMK., SpM(K) / Bagian Mikrobiologi Klinik dan Ilmu
Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Agustini Utari, Msi.Med, Sp.A(K) / Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas
Kedokteran UNDIP

Dr.dr.Andaru Dahesihdewi, M.Kes, Sp.PK(K) / Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat
dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / RSUP. Dr. Sardjito
Laksita Barbara, S.Kep.,Ns. Mnurs / Fakultas Kesehatan UPN Veteran Jakarta

dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, SpJP, FIHA / Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr.Shinta Oktya Wardhani,Sp.PD-KHOM / Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
Malang/ RSU Dr. Saiful Anwar Malang

Dr. dr. Wijana, SpT.H.T.K.L(K).FICS / Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas
Kedokteran Universitas Padjadjaran

dr. Agus Surono, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL / Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

Prof. Dr. Dyah Aryani Perwitasari., Ph.D., Apt / Fakultas Farmasi Universitas Ahmad
Dahlan Yogyakarta

Jajah fachiroh, S.P., M.Si, Ph.D. / Departemen Histologi dan Biologi Sel Fakultas
Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

dr. Mochamad Ali Sobirin, PhD, SpJP / Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Ns. Wiwin Winarti, M. Epid., MN / Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan
Nasional Veteran Jakarta

dr. Hari Peni Julianti, M.Kes (Epid), SpKFR, FISPH, FISCM / Bagian Ilmu Kesehatan
Masyarakat-Kedokteran Pencegahan dan Prodi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

dr. Nadia Ayu Mulansari, Sp.PD-KHOM / Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN dr.
Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. dr. C Suharti, PhD, SpPD, KHOM, FINASIM / Sub bagian Hematologi Onkologi
Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr. dr. Suhartono, M.Kes. / Bagian Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Diponegoro

Dr. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, SpPD, K-PTI / KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr.
Kariadi

Dr.dr. Neni Susilaningsih, M.Si / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

dr. Martha Irene Kartasurya, MSc, PhD / Bagian Gizi Kesehatan Masyarakat, Fakultas
Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

dr. Eko Sudarmo DP, SpPD, FINASIM / RSUD dr. Chasan Boeshoirie Ternate/Fakultas
Kedokteran Universitas Khairun Ternate

Dr. dr. Harsan, SpBS, Mkes / Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas
Pelita Harapan /RS Siloam

dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Dr. dr. Dody Novrial, M.Si.Med, Sp.PA / Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal
Soedirman

dr. Isa Multazam Noor, MSc, SpKJ(K) / RSJ Dr Soeharto Heerdjan Grogol Jakarta Barat

Dr. dr. Maria Regina Rachmawati, PA(K), SpKFR / Fakultas Kedokteran Universitas
Gunadarma Depok

Dr. Judiono, MPS / Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung

Dr.dr. Agus Susanto Kosasih Sp.PK.MARS / RS Kanker Dharmas . Pusat Kanker Nasional

Secretary

Aziz Alfariy, S.Hum

Treasurer

Kusmanto, S.Kom

Alamat Redaksi & Sirkulasi

Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi

Jl. Dr. Sutomo No. 16 -18 Semarang

Website E-Journal: www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Email: medicahospitalia@rskariadi.co.id atau medica.hospitalia@yahoo.com



Original Articles

133 Efektivitas Ozonated Virgin Coconut Oil terhadap Penyembuhan Luka Full Thickness Skin Graft Ditinjau dari Proliferasi Endotel Progenitor Cell dan Angiogenesis pada Tikus Sprague Dawley

Rollin Hansen Sidauruk¹, Renny Yuniati¹, Djoko Handoyo²
¹Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
²Bagian Bedah Onkologi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Ozonated VCO efektif dalam penyembuhan luka full thickness skin graft ditinjau dari proliferasi EPC dan angiogenesis. Dosis ozonated VCO 202,5 mg/ml memiliki efek terbaik terhadap penyembuhan luka.

139 Pengaruh Ekstrak Daun Wungu terhadap Kadar Malondialdehid Darah pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 1

Jasmine Elnitiarta¹, Hermawan Istiadi², Meita Hendrianingtyas³, Dwi Retnoningrum³
¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Ekstrak daun wungu dapat menurunkan kadar malondialdehid darah pada tikus diabetes melitus tipe 1.

144 Hormone and Macroscopic Profile of Classical and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma

Alin Nabila¹, Hermawan Istiadi², Edmond Rukmana Wikanta³, Ika Pawitra Miranti², Dik Puspasari²
¹Faculty of Medicine, Diponegoro University
²Department of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University
³Department of Surgery, Sub-Division of Oncology Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

There was significant difference between the category of age at diagnosis, and there was no significant difference between the macroscopic size of the tumor and the hormonal profile of Classical Papillary Carcinoma and Follicular Variant in Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

149 Pengaruh Latihan Zumba terhadap Kadar LDL dan Tingkat Stres Oksidatif Wanita Usia Dewasa Muda

Alda Aulia Rahma Ananto Putri¹, Yuswo Supatmo², Erna Setiawati³, Endang Ambarwati²
¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
³Program Studi Ilmu Kesehatan Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Latihan Zumba dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 8 minggu secara virtual tidak dapat menurunkan kadar LDL namun dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan.

154 Hubungan Faktor Fisik, Penyakit Komorbid, dan Faktor Psikis dengan Kualitas Hidup Lansia Penderita Osteoarthritis

Nur Laelatul Rasyidin¹, Hari Peni Julianti², Dwi Ngestiningsih³, Yosef Purwoko³
¹Program S-1 Ilmu Kedokteran/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
³Program Studi Ilmu Penyakit Dalam/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Faktor fisik (tingkat nyeri) berhubungan secara signifikan dengan kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis lutut.

160 Pengaruh Senam 'Permata-Ku' terhadap Perbaikan Skor OSDI pada Penderita Computer Vision Syndrome

Fuadah Uyun¹, Fifin Luthfia Rahmi², Arnita Novitasari Saubig², Hari Peni Julianti³
¹Program S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
²Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
³Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Senam PERMATA-KU yang dilakukan selama 14 hari dapat memperbaiki skor OSDI pada Computer Vision Syndrome.

166 The difference of physical fitness of short stature children with and without Channa striata extract (CSE) supplementation

Arif Faiza, Mohammad Syarofil Anam, Anindita Soetadji, Maria Mexitalia
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital, Semarang

There was no differences between hemoglobin level and PAL in both of groups. There was no difference between physical fitness in short stature children with CSE supplementation or placebo.

172 Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djajalaksana, Yani Jane Sugiri
SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RS Dr. Saiful Anwar

D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 rawat inap, sedangkan peningkatan kadar fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

179 The Effect of Plyometrics and Aerobic Exercises on Short-Term Memory

Yohana Novelia Christin¹, Endang Kumaidah², Hardian², Yuriz Bakhtiar²

¹*Faculty of Medicine, Diponegoro University*

²*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Diponegoro University*

Plyometrics and aerobic exercises improve short-term memory of Medical students of Diponegoro University. The most significant improvement was found in the plyometrics group.

185 Validasi Temporal Prediktor Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Penderita Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST

Robert Adrianto Raharjo¹, Susi Herminingsih^{1,2}, Pipin Ardianto^{1,2}, Yan Herry^{1,2}

¹*Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*

²*KSM Jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang*

Skor risiko KARIADI mungkin belum valid dalam memprediksi KKM selama rawat inap pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer.

194 Pola Pemberian Antibiotik di Era Pandemi Covid-19 (Studi Kasus di Rumah Sakit Nasional Diponegoro)

Dominikus Evano Putra¹, Dwi Retnoningrum², Nahwa Arkhaesi³, Setyo Gundi Pramudo⁴

¹*Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro*

²*Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro*

³*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro*

⁴*Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro*

Secara kuantitas, antibiotik yang paling banyak digunakan adalah azithromycin. Secara kualitas, 35,4% antibiotik digunakan dengan rasional berdasarkan kriteria Gyssens.

200 Hubungan Tingkat Ekspresi *Programmed Death Ligand-1* dengan Faktor Prognostik pada Pasien Karsinoma Nasofaring

Franky Yusuf¹, Awal Prasetyo¹, Vega Karlowee¹, Rizky Widya Nur¹, Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹*Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*

²*KSM Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang*

Tingkat ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan faktor prognostik pada pasien KNF. Namun ekspresi PD-L1 menunjukkan hubungan yang bermakna dengan tipe histopatologi, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan periode yang lebih lama.

207 Pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase Penderita Limfoma Non-Hodgkin yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Farryanto Kusulistyo¹, Suprihati¹, Willy Yusmawan¹, Dwi Antono², Rery Budiarti², Farokah², Pujo Widodo²

¹*Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang*

²*Kelompok Staf Medis Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher, RSUP Dr. Kariadi Semarang*

Suplementasi koenzim Q10 pada pasien LNH yang mendapat terapi standar diduga dapat menurunkan kadar LDH. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada penelitian ini.

213 Perbedaan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik Generasi Kedua Selama kurang dari Empat Bulan dan lebih dari Empat Bulan

Rani Rahayu¹, Faizah Fulyani², Innawati Jusup², Alifiati Fitriksari³

¹*Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang*

²*Bagian Biologi Kedokteran dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang*

³*Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang*

Tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua kurang dari empat bulan dan lebih dari empat bulan.

220 Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan *Full Thickness Skin Defect* pada Tikus *Sprague Dawley*

Herry Maha Putra Surbakti¹, Renny Yuniati², Djoko Handoyo³

¹Magister Ilmu Biomedik – Konsentrasi Klinik Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bedah Onkologi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Pemberian *ozonated virgin coconut oil* efektif dalam meningkatkan ekspresi TGF- β pada *full thickness defect* tikus *Sprague Dawley* serta efektif dalam meningkatkan penyusutan ukuran luka pada *full thickness defect* tikus *Sprague Dawley*.

229 Perbedaan Efektivitas Latihan *Core* dengan *Swissball* dan *Resistance Band* terhadap Peningkatan *Endurance* Otot *Core* Remaja Obesitas

Iceu Helmina Hurriawati¹, Rudy Handoyo², Hari Peni Julianti³

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Nasional Diponegoro Semarang

Latihan *core* dengan *resistance band* dapat meningkatkan *endurance* otot *core* remaja obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan latihan *core* dengan *Swissball*.

Case Report

237 Seorang Pasien dengan Batu Staghorn Bilateral dan Spondilitis Ankilosis : Laporan Kasus Langka

Sibin Chandra¹, Sofyan Rais Addin², Ardy Santosa², Eriawan Agung Nugroho², Mohamad Adi Soedarso², Dimas Sindhu Wibisono², Nanda Daniswara²

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Divisi Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi

Pasien didiagnosis dengan spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis staghorn bilateral. Prosedur penegakan diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan tepat untuk menghindari kesalahan diagnosa. Penatalaksanaan nefrolitiasis perlu memperhatikan banyak aspek seperti ukuran batu, ketersediaan sarana dan prasarana, serta mobilitas pasien, supaya dicapai tingkat kesembuhan yang tinggi.

242 Peran Latihan Terapeutik pada Pasien Wanita 23 Tahun dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Rahmatika¹, Rudy Handoyo²

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Setelah empat minggu terapi, pasien mengalami perbaikan dalam menggenggam dan memakai pakaian dalam serta dapat berjalan dalam jarak sekitar 100m tetapi pasien masih berjalan jinjit pada kaki kiri akibat kekakuan lutut dan pergelangan kaki kiri.

248 Erupsi Akneiformis pada AML dengan Regimen Kemoterapi “3+7”

Bayu Prio Septiantoro, Indra Pradipta

Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Reaksi kulit berupa erupsi akneiformis dapat muncul pada pasien yang mendapatkan obat selain EGFR inhibitor dan antibodi monoclonal yaitu daun orubisin dan atau sitarabin. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui agen spesifik yang menjadi penyebab, serta mekanisme terjadinya reaksi tersebut.

252 Immunoassay interference: Studi kasus Nefritis Lupus kelas IV, Sindroma Mielodisplasia dan Neuropsikiatrilupus

Like Rahayu Nindhita¹, Dian Widyaningrum²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Berdasarkan data klinis dan laboratoris pasien ini didiagnosis SLE derajat berat, nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus. Anti Sm negatif kemungkinan disebabkan fenomena “*cross reactivity*” atau “*Hook Effect*” sehingga menyebabkan interferensi hasil negatif palsu. Anti Sm negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosis SLE.



Editorial

Hampir satu setengah tahun pandemi Covid-19 terus berjalan. Bangsa Indonesia masih berkuat dan berperang sejalan dengan naik turunnya jumlah kasus baru maupun jumlah kematian penduduk. Beberapa strategi sudah dilancarkan seperti meningkatkan pengetesan dan pelacakan, menerapkan karantina wilayah, dan mempercepat vaksinasi, termasuk memperbaiki fasilitas layanan kesehatan dan memperbanyak persediaan obat-obatan.

Pandemi global Covid-19 ini membuat kita semua bahkan seluruh dunia jatuh dalam sebuah utopia, kapankah kondisi ini berakhir, atau dapatkah kondisi ini diselesaikan? Pandemi ini merupakan rangkaian disrupsi dan menambah disrupsi sebelumnya yang dipicu revolusi industri 4.0. Perdagangan telah bergeser menjadi *e-commerce*, dunia perbankan terdisrupsi oleh *fintech* dan berbagai macam *e-payment*, profesional hukum oleh *rechtech*, dunia kedokteran dan farmasi oleh *healthtech*, dan dunia pendidikan telah terdisrupsi besar-besaran oleh *edutech*.

Terkait dengan ini, maka lembaga manapun harus memperkuat posisi sebagai *edutech institution*, dengan memanfaatkan teknologi digital, dengan tujuan bersama-sama memecahkan masalah sosial dengan ilmu pengetahuan dan teknologi, dengan inovasi berkelanjutan. Penelitian dan pengembangan dalam dunia kedokteran tidak akan pernah berhenti. Bahkan dengan adanya pandemi, justru memunculkan banyak penelitian dan temuan baru demi membantu kehidupan sesama umat.

Terlebih dari itu, tim editor berusaha menampilkan penelitian-penelitian yang berkualitas dengan mekanisme administrasi yang lebih teratur. Pada gilirannya nanti, akan terbentuk sebuah mekanisme yang sinergis antara manajemen administrasi dengan tingkat pemanfaatan jurnal Medica Hospitalia ini.

Salam semangat melawan pandemi.

Editor.



Original Article

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft* Ditinjau dari Proliferasi *Endotel Progenitor Cell* dan Angiogenesis pada *Tikus Sprague Dawley*

Rollin Hansen Sidauruk¹, Renny Yuniati¹, Djoko Handoyo²

¹Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Bedah Onkologi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.446>

Diajukan: 01 September 2020
Diterima: 29 Maret 2021

Afiliasi Penulis:

Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Rollin Hansen Sidauruk
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

rollin.sidauruk1988@gmail.com

Latar belakang : *Full thickness skin graft* merupakan salah satu tehnik dalam mempercepat penyembuhan luka. Proliferasi *Endotel Progenitor Cell* (EPC) dan pembentukan pembuluh darah baru memiliki peran penting dalam keberhasilan *Full thickness skin graft*. Kandungan ozon dalam *Ozonated Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki kemampuan dalam meningkatkan *growth factor* sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek *ozonated VCO* dalam berbagai dosis dalam meningkatkan proliferasi EPC dan angiogenesis pada luka *full thickness skin graft*.

Metode : Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan *randomized post test only with parallel group design*. Empat puluh ekor tikus *Sprague Dawley* dilakukan *skin graft autologous* pada waktu yang bersamaan. Sampel dibagi secara acak menjadi 8 grup. Dua grup kontrol (X1 dan X5), dan 6 grup lagi lainnya diberikan *ozonated VCO* dosis bertingkat 50,6 mg/ml (X2, X6); 101,3 mg/ml (X3, X7); 202,6 mg/ml (X4, X8). Dilakukan terminasi pada hari ke-6 dan hari ke-12. Dilakukan pemeriksaan jumlah proliferasi EPC dengan pewarnaan IHC CD34 menggunakan pembesaran 1000x dengan bantuan minyak emersi secara *single blind* serta jumlah angiogenesis dengan menggunakan mikroskop binokuler pembesaran 100x dengan pewarnaan HE pada masing-masing grup. Data dianalisis dengan metode *Saphiro Wilk*, ANOVA, *post-hoc* Benferonni dan *Pearsons* menggunakan SPSS.

Hasil : Jumlah proliferasi EPC pada kelompok X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8 masing-masing memiliki rerata $6,2 \pm 0,837$; $10 \pm 1,581$; $13,80 \pm 2,049$; $14,80 \pm 2,280$; $9,40 \pm 2,074$; $13,20 \pm 1,483$; $19,0 \pm 2,055$ dan $19,20 \pm 1,095$ lapang pandang mikroskop. Jumlah angiogenesis pada kelompok X5, X6, X7, X8 memiliki rerata $9,20 \pm 1,095$; $14,60 \pm 2,881$; $17,40 \pm 3,286$; $18,80 \pm 2,168$. Pemberian *ozonated VCO* dosis 202,5 mg/ml memberikan hasil terbaik dalam jumlah proliferasi EPC ($p \leq 0,01$) dan jumlah angiogenesis ($p \leq 0,001$).

Simpulan : *Ozonated VCO* efektif dalam penyembuhan luka *full thicknes skin graft* ditinjau dari proliferasi EPC dan angiogenesis. Dosis *ozonated VCO* 202,5 mg/ml memiliki efek terbaik terhadap penyembuhan luka.

Kata kunci : *Full thicknes skin graft, ozonated virgin coconut oil, endotel progenitor cell, angiogenesis*

The Effectivity of Ozonated Virgin Coconut Oil on Healing Full Thickness Skin graft Study on Endothelial Progenitor Cell Proliferation and Angiogenesis in Sprague Dawley Mice

Abstract

Background : Full thickness skin graft is one technique to accelerate wound healing. Endothelial Progenitor Cell (EPC) proliferation and new blood vessel formation have an important role in the success of Full thickness skin graft. Ozone content in ozonated virgin coconut oil (VCO) has the ability to increase growth factors so that it can accelerate wound healing. This study was aimed to prove the effects of ozonated VCO in various doses in increasing EPC proliferation and angiogenesis in full thickness skin graft wounds.

Methods : This research is an experimental study with randomized post test only with parallel group design. 40 Sprague Dawley rats performed autologous Skin grafts at the same time. Samples were randomly divided into 8 groups, two control groups (X1 and X5), and 6 other groups were given a multi-dose ozonated VCO 50.6 mg/ml (X2, X6); 101.3 mg/ml (X3, X7); 202.6 mg/ml (X4, X8). Conduct termination on day 6 and day 12. The number of EPC proliferation was examined with IHC CD34 staining using 1000x magnification with the aid of emersion oil. The amount of angiogenesis was examined using 100x magnification of binocular microscope with HE staining in each group. Data were analyzed by Saphiro Wijk, ANOVA, post hoc benferonni and pearsons with SPSS.

Results : The number of EPC proliferation in groups X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8 has a mean of 6.2 ± 0.837 ; 10 ± 1.581 ; 13.80 ± 2.049 ; 14.80 ± 2.280 ; 9.40 ± 2.074 ; 13.20 ± 1.483 ; 19.0 ± 2.055 and 19.20 ± 1.095 . The number of angiogenesis in groups X5, X6, X7, X8 has a mean of 9.20 ± 1.095 ; 14.60 ± 2.881 ; 17.40 ± 3.286 , 18.80 ± 2.168 , 17.40 ± 3.286 , 18.80 ± 2.168 . The administration of ozonated VCO dose of 202.6 mg/ml gave the best results in the amount of angiogenesis ($p \leq 0.001$).

Conclusion : Ozonated VCO can increase the number of EPC proliferation and angiogenesis in the wound healing process of full thickness skin graft. The ozonated VCO dose of 202.6 mg / ml showed the best effect on increase wound healing process.

Keyword s : Full thicknes skin graft, ozonated virgin coconut oil , endotel progenitor cell, angiogenesis

PENDAHULUAN

Luka merupakan terputusnya kontinuitas integritas kulit, permukaan mukosa ataupun organ jaringan.¹ Secara khusus berdasarkan kedalaman luka ataupun struktur lapisan kulit, luka dapat dibagi menjadi 3 yaitu superfisial, *partial thickness*, dan *full thickness*.^{1,2} Penanganan luka saat ini merupakan permasalahan global dan dapat menimbulkan komplikasi yang berat jika tidak ditangani dengan baik. Di Amerika Serikat, lebih dari 7 juta orang setiap tahun mengalami peradangan kronis pada kulit yang disebabkan oleh tekanan, stasis vena, atau diabetes mellitus yang memperparah kondisi luka. Proses fisiologis dalam penyembuhan luka dimulai dari hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*.¹ Beberapa proses yang terjadi pada penyembuhan luka diantaranya munculnya *endothel progenitor cell* (EPC) yang terjadi akibat kerusakan endotel sehingga akan memicu proses vaskulogenesis dan proses angiogenesis. Selain itu saat proses penyembuhan luka terjadi epitelisasi luka yang dimulai dari deposit kolagen, pembentukan jaringan granulasi, kontraksi luka dan penutupan luka.^{1,2} Proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh teknik penanganan dan perawatan luka.^{2,3} *Skin graft* merupakan tindakan memindahkan sebagian atau seluruh tebalnya kulit dari satu tempat ke tempat lainnya supaya hidup di tempat baru tersebut dan dibutuhkan revaskularisasi untuk menjamin kelangsungan hidup kulit yang

dipindahkan tersebut. Metode ini digunakan dalam penutupan defek kulit yang luas untuk rekonstruksi pada operasi plastik.^{4,5} Berdasarkan ketebalannya *skin graft* dibagi menjadi 2 yaitu *split thickness skin graft* (STSG) dan *full thickness skin graft* (FTSG).^{4,6} Namun dalam pelaksanaannya banyak faktor yang dapat menjadi permasalahan dalam melakukan FTSG.⁶

Oksigen merupakan modalitas penting yang membantu dalam penanganan luka. Ozon (O₃) telah diakui secara luas memiliki efek bakterisida yang terbaik, antiviral, dan anti jamur serta saat ini secara empiris telah digunakan sebagai modalitas terapi klinis untuk luka kronis, seperti ulkus tropik dan ulkus iskemik. Tiga atom oksida yang dimiliki oleh ozon jika dilepaskan akan berikatan dengan oksida bebas dalam tubuh dan menghasilkan produk oksigen yang akan memberikan efek positif bagi tubuh. Efek menguntungkan dari perawatan luka dengan menggunakan ozon akan memberikan dampak terhadap penurunan infeksi bakteri dan penyembuhan kerusakan kulit yang terganggu atau peningkatan tekanan oksigen oleh paparan ozon di area luka.⁷ Ozon berpotensi sebagai alternatif dalam membantu penyembuhan luka pada kulit. Ozon bereaksi pada setiap organ dan permukaan tempat berkontakannya seperti sel endotel. Dengan dasar inilah, masih diperlukan penelitian lebih lanjut tentang ozon yang akan mengalami pemecahan menjadi oksigen, dan apakah hal ini akan meningkatkan penyembuhan luka pada keadaan FTSG jika diberikan secara topikal.

METODE

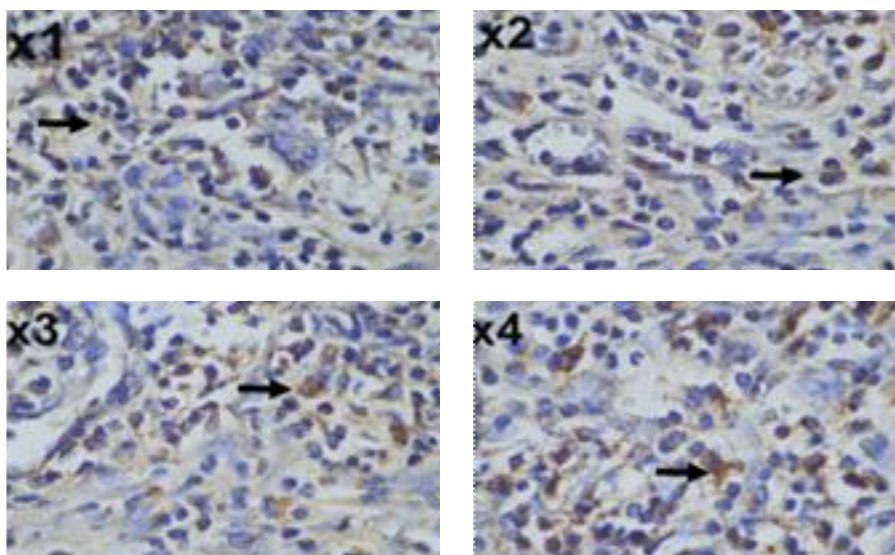
Penelitian ini merupakan studi eksperimental hewan dengan desain “*randomized post-test with control group*” pada 40 ekor tikus jantan *Sprague Dawley* yang diinsisi pada punggung kanannya dengan panjang luka 2cm x 2cm dan kedalaman luka 2mm. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu tikus jantan berumur $\pm 2-3$ bulan, dengan berat badan 250 ± 50 gram setelah aklimatisasi, serta tidak ada kelainan anatomis. Semua subjek diperlakukan secara sama dari segi paska operasi dan diet dalam jumlah normal. Subjek hewan percobaan dibagi secara acak menjadi delapan grup sama rata dengan jumlah masing-masing kelompok 5 ekor (2 kelompok kontrol dan 6 kelompok intervensi), yaitu kelompok kontrol 1 (X1) diberikan perawatan dengan NaCl 0,9% 1 kali sehari selama 6 hari dan kelompok kontrol 2 selama 12 hari (X5). Kelompok perlakuan diberikan *ozonated VCO* dengan dosis bertingkat yaitu 50,6 mg/ml (X2,X6); 101,3mg/ml (X3,X7); dan 202,6mg/ml (X4,X8). Pada penelitian ini tidak ada subjek penelitian yang *drop out*. *Ozonated VCO* diperoleh dari pencampuran antara ozon dan VCO. Pembuatan *ozonated VCO* dilakukan di *center plasma research* Universitas Diponegoro, Semarang. Sedangkan proses pembuatan luka dan penerapan *full thickness skin graft* terhadap tikus, serta proses pengambilan jaringan dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Diponegoro (UNDIP), Semarang. Pada hari ke-6, terminasi dilakukan pada kelompok X1, X2, X3 dan X4 dan hari ke 12 terminasi dilakukan pada kelompok X5, X6, X7 dan X8. Kemudian jaringan luka diambil dan dilakukan pemeriksaan secara mikroskopis. Pemeriksaan jumlah proliferasi EPC dengan pewarnaan IHC CD34 menggunakan

pembesaran 1000x dengan bantuan minyak emersi secara *single blind*. Sedangkan pemeriksaan jumlah angiogenesis dengan cara menghitung jumlah percabangan baru pada jaringan luka yang memiliki tunika intima yang tipis dan tidak memiliki tunika media pada 5 lapang pandang menggunakan mikroskop binokuler pembesaran 100x dengan pewarnaan HE pada masing-masing grup. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan program SPSS 21.0.

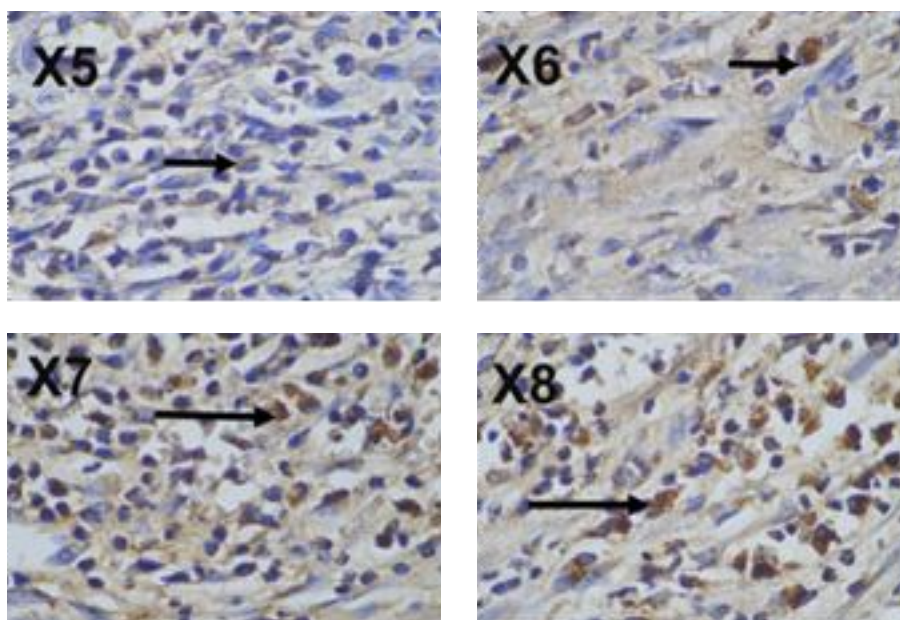
HASIL

Setelah dilakukan pengambilan jaringan, jaringan diberikan pengecatan immunohistokimia CD34. Pembacaan preparat jaringan dilakukan oleh patalog pada setiap kelompok dengan *single blind*.

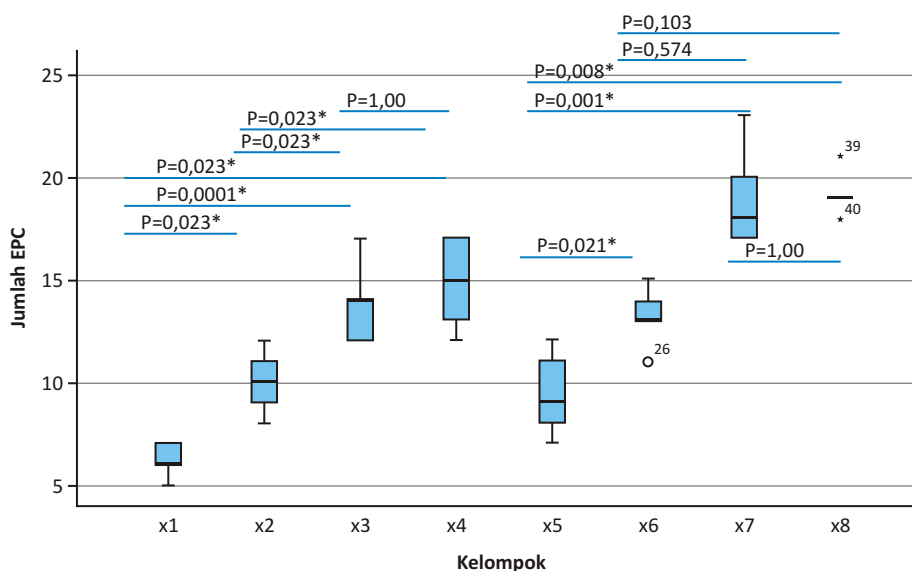
Grafik 1 menunjukkan bahwa adanya perbedaan jumlah *endothel progenitor cell* pada masing-masing kelompok dengan kelompok yang diberikan NaCl 0,9% 1 kali sehari selama 6 hari yaitu $6,2 \pm 0,837$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan *ozonated VCO* topikal 50,6 mg/ml selama 6 hari yaitu $10 \pm 1,581$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan *ozonated VCO* topikal 101,3 mg/ml selama 6 hari yaitu $13,80 \pm 2,049$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan *ozonated VCO* topikal 202,6 mg/ml selama 6 hari yaitu $14,80 \pm 2,280$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan NaCl 0,9% selama 12 hari yaitu $9,40 \pm 2,074$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan *ozonated VCO* topikal 50,6 mg/ml selama 12 hari yaitu $13,20 \pm 1,483$ lapang pandang mikroskop; kelompok yang diberikan *ozonated VCO* topikal 101,3 mg/ml dan 202,6 mg/ml selama 12 hari yaitu $19,0 \pm 2,055$ dan $19,20 \pm 1,095$ lapang pandang mikroskop.



Gambar 1. Gambaran Proliferasi EPC pada hari ke 6 perawatan (menggunakan pewarnaan IHC CD34 dengan pembesaran 1000x dengan bantuan minyak emersi)



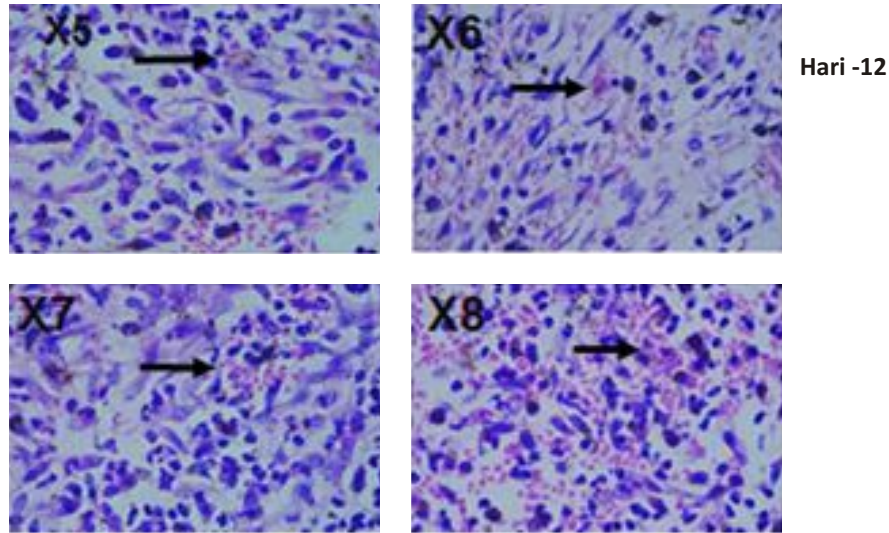
Gambar 2. Gambaran Proliferasi EPC pada hari ke 12 perawatan (menggunakan pewarnaan IHC CD34 dengan pembesaran 1000x dengan bantuan minyak emersi)



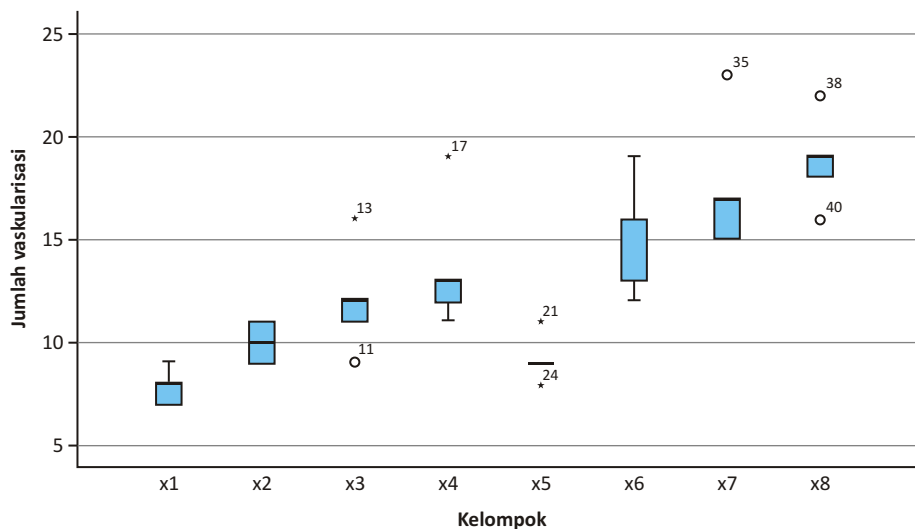
Grafik 1. Grafik box plot data Jumlah Proliferasi EPC pada kelompok X1 – X8

EPC : *Endothelial Progenitor Cell*

- X1 : kelompok kontrol yang diberi NaCl 0,9% dan diterminasi pada hari ke-6
- X2 : kelompok yang diberi ozonated VCO 50,6 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-6
- X3 : kelompok yang diberi ozonated VCO 101,3 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-6
- X4 : kelompok yang diberi ozonated VCO 202,6 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-6
- X5 : kelompok kontrol yang diberi NaCl 0,9% dan diterminasi pada hari ke-12
- X6 : kelompok yang diberi ozonated VCO 50,6 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-12
- X7 : kelompok yang diberi ozonated VCO 101,3 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-12
- X8 : kelompok yang diberi ozonated VCO 202,6 mg/ml dan diterminasi pada hari ke-12



Gambar 3. Gambaran Angiogenesis (Pembuluh darah baru) pada kelompok penelitian (Menggunakan pewarnaan HE dengan pembesaran 1000x)



Grafik 2. Grafik box plot data Jumlah Angiogenesis pada kelompok X1–X8

Berdasarkan hasil uji *One Way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,00$, maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna jumlah proliferasi EPC pada kelompok yang diberikan NaCl 0,9% 1x sehari selama 6 hari, kelompok yang diberikan ozonated VCO topikal 50,6 mg/ml selama 6 hari, kelompok yang diberikan ozonated VCO topikal 101,3 mg/ml selama 6 hari dan kelompok yang diberikan ozonated VCO topikal 202,6 mg/ml selama 6 hari.

Pembuluh darah baru yang muncul dapat dibedakan dengan pembuluh darah lama dengan melihat tunika media. Dari grafik 2, menunjukkan bahwa adanya perbedaan jumlah angiogenesis pada masing-masing kelompok kontrol dengan kelompok yang

diberikan perlakuan. Jumlah pembuluh darah baru yang muncul paling banyak terdapat pada kelompok X8. Berdasarkan hasil uji *One Way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,00$, maka dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna jumlah angiogenesis pada kelompok yang diberikan NaCl 0,9% selama 12 hari, kelompok yang diberikan ozonated VCO topikal 7,59 mg selama 12 hari, kelompok yang diberikan ozonated VCO topikal 15,195 mg dan 30,375 mg selama 12 hari.

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas pemberian ozonated virgin coconut oil (VCO) secara topikal

dalam meningkatkan respon penyembuhan luka pada FTSG kulit *Sprague Dawley* ditinjau dari proliferasi EPC dan jumlah angiogenesis dimana dilakukan perlakuan selama 6 dan 12 hari. Kemudian dilihat dengan pewarnaan staining IHC CD34 untuk melihat jumlah proliferasi EPC dan angiogenesis melalui pewarnaan HE. Peneliti menggunakan ozonated VCO yang dihasilkan dari generator yang akan dicampurkan ke dalam VCO, karena kandungan senyawa VCO efektif dalam mengatasi inflamasi pada setiap luka. VCO secara topikal dapat berguna sebagai pelindung pada kulit dari radikal bebas dan dapat melembabkan kulit. Polifenol yang terkandung dalam VCO diketahui dapat berperan sebagai antioksidan. VCO dapat mempercepat waktu penyembuhan luka, mengecilkan ukuran diameter luka serta menurunkan serum alkaline phosphatase. VCO dapat menurunkan puncak konsentrasi TNF- α , IL- β , dan IL-6.⁸⁻¹⁰

Tiap kelompok diberikan perlakuan dengan menggunakan ozonated VCO dengan dosis yang berbeda-beda. Pada kelompok dengan pemberian ozonated VCO dosis 15,195 mg (101,3 mg/ml) dan 30,375mg (202,5 mg/ml) menunjukkan jumlah proliferasi EPC yang lebih tinggi dan kelompok yang dilakukan pemberian ozonated VCO dosis 202,4 mg/ml menunjukkan jumlah angiogenesis yang lebih tinggi. Hal tersebut sejalan dengan teori yang menyebutkan bahwa ozon akan menghasilkan produk H₂O₂ dan ROS. ROS yang dihasilkan oleh ozon akan mengaktifasi ekspresi gene Nitric oxide synthase sehingga akan meningkatkan pembentukan nitric oxide. Nitric oxide akan merangsang endothel untuk berproliferasi melalui eNOS. eNOS akan mengirimkan sinyal dan akan mengaktifasi EPC dari *bone marrow* dan akan memobilisasi EPC ke pembuluh darah perifer.¹¹⁻¹⁴ Ozon juga akan meningkatkan jumlah fibroblast, kolagen dan kadar VEGF yang merupakan komponen penting dalam proses angiogenesis. Ozon akan berperan untuk memanggil sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 untuk menimbulkan kaskade penyembuhan dengan mendorong terstimulasinya VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) dan memastikan suplai fibroblast dapat mencapai tujuan agar bisa menciptakan kolagen untuk perlekatan donor.^{11-12,15-17}

Penelitian ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti bahan yang diuji hanya pada beberapa mediator inflamasi serta VCO sebagai bahan pelarut ozon dapat memberikan bias hasil dikarenakan VCO juga mempunyai efek anti inflamasi dan mempercepat penyembuhan luka.

SIMPULAN

Pemberian ozonated VCO dapat mempercepat penyembuhan luka *full thickness skin graft* yang dapat dilihat berdasarkan indikator jumlah proliferasi *endothel*

progenitor cell dan angiogenesis dibandingkan dengan pemberian NaCl 0,9%. Dosis terbaik untuk penyembuhan luka *full thickness skin graft* adalah 202,6 mg/ml.

DAFTAR PUSTAKA

1. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42
2. Geoffrey C, Victor W. Wound Healing: Normal and Abnormal. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014; 20-35.
3. Harper D, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Basic Science. Surgery* 2014;32(9):445-50.
4. Lee CK, Hansen SL. Management of acute wound. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(3):659-76.
5. Thorne CH. Technique and Principles in Plastic Surgery. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott William . Wilkins. 2014; 1-19.
6. I. C. Valencia, A. F. Falabella, W. H. Eaglstein. Skin grafting. *Dermatologic Clinics* 2000;18(3):521-32.
7. Kim, H.S., Noh, S.U., Han, Y.W., Kim, K.M., Kang, H., Kim, H. O, et al. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozon on Acute Cutaneous Wound Healing. *J Korean Med Sci*. 2009; 24: 368-74.
8. Aggarwal B, Lamba HS, Sharma P, Ajeer. Various Pharmacological Aspects of Cocos nucifera-A Review. *J Pharmacol Sci*. 2017; 5:25-30.
9. Rajagukguk H, Syukur S, Ibrahim S, Syafrizayanti S. Beneficial Effect of Application of Virgin Coconut oil (VCO) Product from Padang West Sumatra, Indonesia on Palatoplasty Wound Healing. *ASRJETS*. 2017; 34:231-6.
10. GhaniNAA, Channip A-A, Hwa PCH, Ja'Faar F, Yasin HM, Usman A. Physicochemical properties, antioxidant capacities, and metal content of virgin coconut oil produced by wet and dry processes. *Food Sci Nutr J*. 2018; 6:1298-306.
11. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozon Therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res J*. 2017; 7(3): 212-219.
12. Valacchi G, Zanardi I, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Sticozzi C, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Int J Pharm*. 2013; 458(1):65-73.
13. George, A. L., Bangalore-Prakash, P., Rajoria, S., Suriano, R., Shanmugam, A., Mittelman, A. et al. Endothelial Progenitor Cell Biology In Disease And Tissue Regeneration. *J Hematol Oncol* 2011;4(1):24-31.
14. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, Al-Omran M, Barbieri M, Sommese L, MD, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(2): 89-95.
15. Tepper O, Capla J, Galiano R, Ceradini D, Callaghan M, Kleinman M, et al. Adult vasculogenesis occurs through in situ recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood*. 2005;105(3):1068-7.
16. Li W, Liu ZQ, Wei J, Liu Y, Hu LS. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *International J of Molecular Medicine* 2012;30(5):1000-6.
17. Yang Y, Qi PK, Yang ZL, Huang N. Nitric oxide based strategies for applications of biomedical devices. *Biosurface and Biotribology* 2015;177201.



Pengaruh Ekstrak Daun Wungu terhadap Kadar Malondialdehid Darah pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 1

Jasmine Elnitiarta¹, Hermawan Istiadi², Meita Hendrianingtyas³, Dwi Retnoningrum³

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.494>

Diajukan: 05 Oktober 2020
Diterima: 31 Maret 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Jasmine Elnitiarta
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang, Semarang,
Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
jasmineelnitiarta@students.undip.ac.id

Latar belakang : Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik dengan gejala glukosa darah yang tinggi (*hyperglycaemia*). Pada DM, peningkatan proses auto oksidasi glukosa menyebabkan keadaan stress oksidatif. Salah satu biomarker dari stress oksidatif adalah malondialdehid. Daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) memiliki alkaloid dan flavonoid yang bersifat antioksidan untuk mengurangi radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap kadar malondialdehid darah pada tikus DM tipe 1.

Metode : Desain percobaan menggunakan *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 6 tikus setiap kelompok. Kelompok kontrol negatif diberikan aloksan, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 diberikan ekstrak daun wungu dengan dosis 50, 100 dan 200 mg/kgBB per oral kemudian kadar glukosa darah diperiksa untuk memastikan bahwa tikus sudah diabetes melitus. Setelah tikus diabetes melitus, dilakukan tindakan tiap kelompok. Pada hari ke-14 tikus diambil data kadar malondialdehid darahnya. Data diuji dengan uji normalitas *Saphiro-Wilk*. Lalu, dilakukan uji ANOVA kemudian dilakukan uji *post-hoc*.

Hasil : Didapatkan penurunan kadar MDA darah pada tikus yang diberikan daun wungu. Hasil signifikan didapatkan antara kelompok perlakuan 3 dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan lainnya.

Simpulan : Ekstrak daun wungu dapat menurunkan kadar malondialdehid darah pada tikus diabetes melitus tipe 1.

Kata kunci : Daun wungu; Diabetes Melitus; malondialdehid darah

Effect of Wungu Leaves Extract on Blood Malondialdehid Levels in Type 1 Diabetes Mellitus Rat

Abstract

Background : Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with symptoms of high blood glucose (hyperglycaemia). Higher glucose autooxidation process in DM induced oxidative stress. Malondialdehyde is one of oxidative stress biomarker. *Graptophyllum pictum* (L.) Griff contains active metabolites such as alkaloids and flavonoids which act as antioxidants to reduce levels of free radicals levels. The objectives of this study was to determine the effect of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff against blood malondialdehyde level in type 1 diabetic Wistar rats

Methods : Post-test only group design is used to be the experimental design. In this study 24 male wistar rats were divided into 5 groups. Negative control (K-1) was given alloxan intraperitoneally and 3 treatment group (K-2,K-3,K-4) which was given was given 50, 100, 200 mg/kg dose of the *Graptophyllum pictum* (L.) Griff leaf extract. Blood glucose was measured to ensure that rats have had diabetes mellitus. The treatment groups were given *Graptophyllum pictum* (L.) Griff leaf extract according to the prescribed dose. On 14th day, the blood malondialdehyde level was measured from the rats. Obtained data as in rats' blood MDA levels was then analyzed with Saphiro-Wilk normality test. In this study the data was normally distributed ($p < 0.05$) so that the ANOVA test was performed and continued with post-hoc test.

Results : Reduction in blood MDA levels was obtained in all treatment groups against negative controls. Significant result was obtained in all groups against the third treatment gorup.

Conclusion : *Graptophyllum pictum* (L.) Griff leaf extract reduces blood malondialdehyde levels in DM rats.

Keywords : Blood Malondialdehyde level; diabetes mellitus; *Graptophyllum pictum* (L.) Griff leaf

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dimana kadar glukosa darah yang tinggi (*hyperglycaemia*) pada tubuh.¹ Berdasarkan kebutuhan atas insulin, diabetes dapat dibagi menjadi diabetes melitus yang tergantung dengan insulin atau sering juga disebut DM tipe I dan diabetes melitus yang tidak tergantung dengan insulin atau sering juga disebut DM tipe II.² Data Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan jumlah penderita DM di Indonesia sebesar 2% dibandingkan pada tahun 2013.³ Penyakit DM tipe II dapat disebabkan berbagai faktor salah satunya karena kerusakan sel beta Langerhans pada pancreas, sehingga pancreas tidak dapat menghasilkan insulin. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab kerusakan sel beta Langerhans. Stres oksidatif merupakan suatu keadaan yang dimana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksi dan dalam tubuh. Marker stres oksidatif yang dapat dipakai adalah Malondialdehid (MDA) karena pengukurannya lebih murah dan mudah.⁶⁻⁴ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa penderita DM mengalami peningkatan yang signifikan pada kadar MDA.⁵

Senyawa aloksan merupakan salah satu bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan karena senyawa ini bersifat toksik selektif terhadap sel *beta pancreas*. Keuntungan pemberian aloksan pada binatang percobaan adalah cepat dalam menghasilkan kondisi keadaan hiperglikemik seperti pada kondisi DM tipe I.⁶

Dalam penelitian sebelumnya menyatakan bahwa

senyawa alkaloid, tanin dan flavonoid memiliki sifat antioksidan yang dapat mengurangi stress oksidatif. Senyawa tersebut terdapat pada beberapa tanaman seperti buah mahkota dewa, sambiloto, brotowali dan mengkudu. Penelitian terdahulu menemukan bahwa buah mahkota dewa berpengaruh secara bermakna terhadap kadar MDA darah tikus wistar yang diinduksi aloksan. Buah mahkota dewa termasuk dalam famili *Acanthaceae*, sehingga kemungkinan tanaman lain yang berasal dari famili yang sama memiliki khasiat sama, s a l a h s a t u n y a a d a l a h d a u n w u n g u (*Graptophyllum pictum*(L.) Griff). Daun wungu memiliki senyawa tannin dan flavonoid. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas anti diabetes dengan menggunakan *Graptophyllum pictum*(L.) Griff.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian adalah *true experimental design* dengan menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus Wistar jantan sebagai objek penelitian. Tikus wistar merupakan tikus *outbred stocks* yang pada tahun 1906 diteliti di Institut Wistar untuk digunakan dalam penelitian kedokteran. Keuntungan menggunakan tikus *outbred stocks* atau tikus wistar adalah tikus memiliki rentang hidup yang lebih panjang, tidak mudah terserang penyakit kronis, dan dapat berkembang biak dengan cepat.⁷

Percobaan menghabiskan waktu selama 21 hari dimana 7 hari merupakan masa adaptasi dan 14 hari lainnya adalah waktu untuk pemberian perlakuan.

Hewan coba dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu (1) Kontrol negatif (K-1), diinduksi dengan aloksan, (2) Kelompok ekstrak daun wungu (K-2, K-3, K-4) dengan dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb, dan 200 mg/kg bb.

Kriteria pada hewan coba yaitu (1) Kriteria inklusi: (1) tikus wistar jantan yang sehat (bergerak aktif), (2) berat badan 200–400 gram, (3) umur 2–3 bulan, (2) Kriteria eksklusi: Tikus dengan berat badan kurang dari 200 gram atau lebih dari 400 gram, (3) Kriteria *Drop Out*: Tikus mati sebelum tiba waktu observasi dan tikus wistar tidak menderita DM setelah injeksi aloksan.

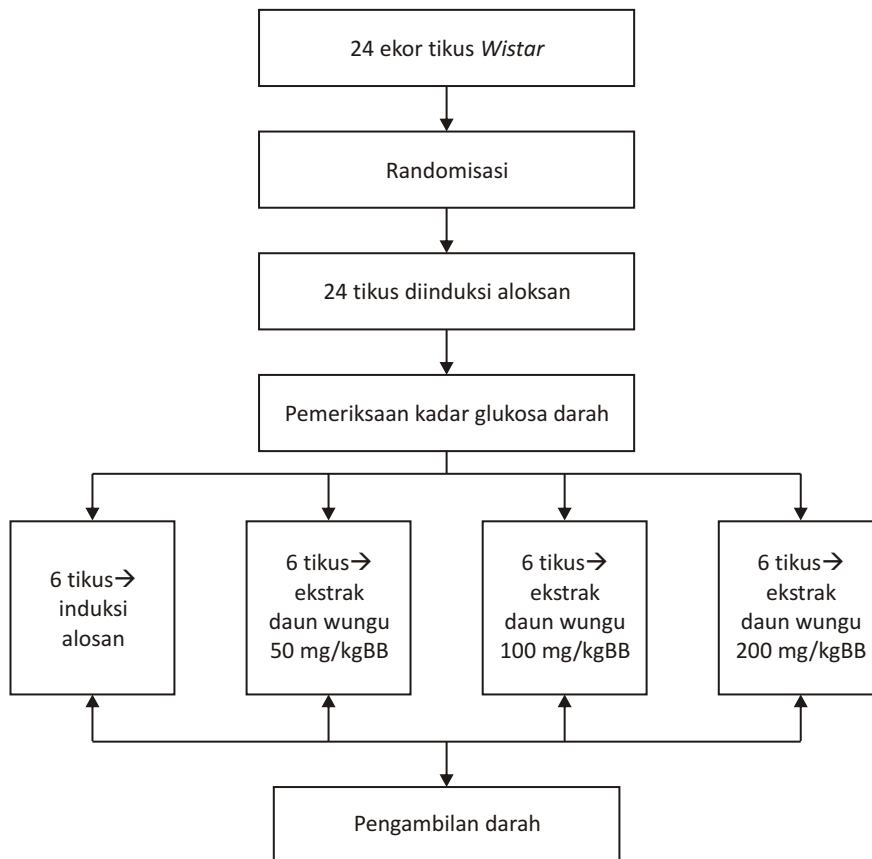
Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan menggunakan metode enzimatik dengan alat ukur glukometer untuk mengamati tikus sudah DM atau belum. Pengukuran kadar MDA darah dilakukan pada hari ke-14. Dari data kadar MDA darah yang diperoleh, dapat dihitung masing masing kelompok uji terkait kadar MDA darah relatif. Data persentase kadar MDA darah relatif dilakukan uji deskriptif untuk mengetahui mean, standar deviasi dan median. Uji dilakukan menggunakan *software SPSS Statistics version 23.0*. Setelah itu dilakukan uji normalitas *Saphiro-Wilk* dilanjutkan dengan uji ANOVA dan *Post-Hoc*. Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro sudah memberikan izin untuk penelitian dengan Nomor 50/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019.

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian terdapat satu tikus yang mati dan tiga tikus yang tidak mengalami DM sehingga terdapat 4 tikus yang masuk dalam kriteria *drop out*. Tikus yang bertahan hidup sampai akhir masa perlakuan berjumlah 21 ekor.

Hasil analisis data menunjukkan kelompok K1 memiliki rerata kadar malondialdehid darah $3,91 \pm 0,37$ mg/dL dengan median 3,52 mg/dL, minimum 3,18 mg/dL, maksimum 5,17 mg/dL. Kelompok K2 memiliki rerata kadar malondialdehid darah $3,25 \pm 0,23$ mg/dL dengan median 3,47 mg/dL, minimum 2,50 mg/dL, maksimum 3,82 mg/dL. Kelompok K3 memiliki rerata kadar malondialdehid darah $3,25 \pm 0,48$ mg/dL dengan median 3,02 mg/dL, minimum 2,08 mg/dL, maksimum 4,99 mg/dL. Kelompok K4 memiliki rerata kadar malondialdehid darah $1,14 \pm 0,52$ mg/dL dengan median 0,61 mg/dL, minimum 0,11 mg/dL, maksimum 2,86 mg/dL.

Uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal pada setiap kelompok dengan kelompok K1 sebesar 0,301; kelompok K2 sebesar 0,658; kelompok K3 sebesar 0,385; kelompok K4 sebesar 0,334 ($p > 0,05$).



Gambar 1. Alur Penelitian

TABEL 1
Uji beda kadar malondialdehid darah post test antar 4 kelompok perlakuan

Kelompok	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol Negatif	0,280	0,279	0,000*
Perlakuan 1	–	0,997	0,002*
Perlakuan 2	0,997	–	0,002*
Perlakuan 3	0,002*	0,002*	–

Keterangan: Uji menggunakan uji *Post-Hoc* LSD, berbeda bermakna bila $p < 0,05$

Uji beda menggunakan uji Anova/*Post-Hoc* yang bertujuan mengetahui perbedaan pada selisih kadar malondialdehid darah pada keempat kelompok perlakuan. Dari hasil uji *Post-Hoc* didapatkan perbedaan/ tidak ada perbedaan bermakna di antara keempat perlakuan tersebut ($p < 0,05$). Pada analisis *One Way ANOVA* didapatkan perbedaan kadar malondialdehid darah yang bermakna di antara kelompok ($p = 0,001$).

Tabel 1 menunjukkan bahwa kontrol negatif lebih tinggi secara signifikan terhadap perlakuan 3 ($p = 0,000$), perlakuan 1 lebih tinggi secara signifikan terhadap perlakuan 3 ($p = 0,002$) dan perlakuan 2 lebih tinggi secara signifikan terhadap perlakuan 3 ($p = 0,002$). Hasil perbedaan tidak signifikan didapatkan pada kontrol negatif terhadap perlakuan 1 dan perlakuan 2. Selain itu, hasil perbedaan tidak signifikan juga didapatkan pada perbandingan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 dengan nilai $p > 0,05$.

DISKUSI

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun wungu terhadap kadar malondialdehid pada tikus wistar. Total sampel adalah 24 ekor tikus wistar yang kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan dengan tiga dosis berbeda. Kelompok negatif dan kelompok perlakuan diinduksi dengan aloksan. Induksi aloksan menyebabkan tikus mengalami karakteristik yang mirip dengan diabetes melitus tipe 1. Aloksan menyebabkan diabetes karena dapat mendegradasi sebagian sel β pankreas sehingga dapat menurunkan kuantitas dan kualitas insulin.

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji Anova, didapatkan hasil signifikan antara kelompok yang diujikan. Berdasarkan hasil uji *post-hoc*, didapatkan hasil signifikan ($p < 0,05$) yang lebih tinggi pada dengan kelompok perlakuan 3 daripada kelompok kontrol negatif. Hasil yang sama pun juga didapatkan pada kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3 dan juga antara kelompok perlakuan 2 dengan kelompok

perlakuan 3. Perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 didapatkan hasil yang tidak signifikan pada perbedaan. Hasil perbedaan tidak signifikan juga didapatkan antara kelompok perlakuan 1 bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2. Antar kelompok perlakuan 1,2 dan 3 didapatkan hasil signifikan yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang berarti dari masing-masing kelompok perlakuan. Namun, hanya kelompok perlakuan 3 yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak yang berasal dari daun wungu dengan pemberian dosis sebesar 200mg/kgBB yang dapat berpengaruh terhadap kadar malondialdehid darah.

Rerata MDA pada ketiga kelompok perlakuan lebih rendah daripada rerata MDA kelompok kontrol negatif. Penurunan tajam terlihat pada rerata kelompok 3 dengan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan penelitian di atas didapatkan data, daun wungu dapat menurunkan kadar malondialdehid darah pada dosis 200mg/kgBB. Malondialdehid merupakan biomarker dari stres oksidatif. Stres oksidatif pada DM tipe 1 terjadi melalui tiga mekanisme, yakni glikasi nonenzimatik pada protein, jalur poliol sorbitol (aldosa reduktase), dan autooksidasi glukosa. Perubahan aktivitas antioksidan endogen serta meningkatnya kerusakan biomolekul secara oksidatif mendakan perubahan status oksidatif.⁸

Pada penelitian terdahulu, ekstrak mahkota dewa, yang mengandung alkaloid, flavonoid dan saponin, terbukti dapat menurunkan kadar MDA pada tikus DM.⁹ Kandungan-kandungan tersebut juga terdapat dalam daun wungu. Penurunan kadar MDA pada kelompok perlakuan diakibatkan oleh adanya kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin pada daun wungu. Senyawa-senyawa ini bersifat antioksidan sehingga dapat merendam radikal bebas pada tikus DM akibat pemberian aloksan. Pada penelitian terdahulu, saponin terbukti bekerja sebagai *free radical scavenger*, dan memiliki kekuatan reduksi dan kemampuan *iron chelating* yang sangat baik dalam pengobatan penyakit dimana ROS terlibat.¹⁰ Saponin meningkatkan pemakaian glukosa oleh hepar, mengurangi proses

glukoneogenesis dengan menghambat dua enzim kunci yaitu *glucose-6-phosphat* dan *fructose-1,6 bisphosphatase* dan meningkatkan oksidasi glukosa dengan mengaktifkan *glucose-6-phosphate dehydrogenase* melalui *shunt pathway*.¹⁰ Flavonoid pada daun wungu dapat bereaksi dengan anion superoksida dan secara konstan menghambat peroksidasi lipid sehingga menghasilkan penurunan kadar MDA.^{11,12} Flavonoid dapat menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan ion H⁺ yang akan menstabilkan radikal bebas dalam bentuk H₂O.¹³ Flavonoid dapat menghambat *free radical-producing enzymes* seperti xanthine oxidase, lipoxifenase, protein kinase C, microsomal monooxygenase, cyclooxygenase, NADPH oksidase dan mitokondrial sucoxyase yang membuat flavonoid sebagai antiosidasi intraseluler.¹⁴

Tanin pada daun wungu memberikan perlindungan terhadap radikal bebas dengan menghambat enzim prooksidatif dan peroksidasi lipid. Tanin juga dapat mengurangi kekuatan oksidasi dan aktivitas dari radikal bebas.^{15,16}

Selama penelitian berlangsung, terdapat beberapa kelemahan dari penelitian ini, antara lain tikus wistar tidak mengalami kondisi hiperglikemi dalam satu waktu dan menyebabkan pengecekan glukosa darah tidak dilakukan secara serentak. Selain itu, belum dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui komposisi daun wungu tidak dilakukan pada penelitian ini dan juga uji toksisitas dari daun wungu.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak daun wungu memiliki pengaruh pada kadar malondialdehid darah tikus wistar yang diberi perlakuan dibandingkan dengan tikus pada kelompok kontrol. Kelompok perlakuan 3 memiliki kadar MDA darah terendah (dosis ekstrak 200mg/ kgBB). Pada penelitian ini masih perlu dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui kadar pasti flavonoid dan alkaloid dalam daun wungu. Selain uji fitokimia, perlu juga dilakukan uji toksisitas daun wungu dan juga inovasi mengenai cara pengolahan ekstrak daun wungu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nelson DL, Cox MM. Carbohydrate biosynthesis in plants and bacteria [Internet]. Lehninger principles of biochemistry. 2008. 773–786 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-08289-8>
2. Mycek MJ, Hartanto H, Harvey R, Champe PC. Farmakologi Ulasan Bergambar 2nd ed. Jakarta: Widya Medika; 2001. 145–150 p.
3. RI K. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI;
4. Zulhipri, Alsuhendra, Ridawati dan EL. Ekstraksi dan Karakteristik Senyawa Fenolik dari Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill). [Bandung]: Prosiding Seminar Nasional PATPI; 2007.
5. Subandrate. Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Peroksidasi Lipid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2. Dep Biokimia Fak Kedokt Univ Sriwij. 2016;43(7):487–9.
6. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. Wiad Lek. 2004;57(9–10):453–5.
7. Suckow MA, Steven H, Craig L. The Laboratory Rat [Internet]. Vol. 2, Elsevier Science. California (USA); 2006. 45 p. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=cm-9DwAAQBAJ>
8. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik (Difference Level of Malondialdehyde [MDA] in Atopic Dermatitis and Non-atopic Dermatitis Patients). Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin – Period Dermatology Venereol. 2018;30(1).
9. Edward Zu, Yerizel E. Efek Ekstrak Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) terhadap Kadar Malondialdehid Serum pada Mencit Diabetes akibat Induksi Aloksan [Internet]. Vol. 33, Majalah Kedokteran Andalas. 2009. Available from: <http://www.plantamor.com/species/phaleria-macrocarpa>
10. Barky A El, Hussein SA. Saponins and Their Potential Role in Diabetes Mellitus. Res gate. 2017;7:148–58.
11. Arifiani R, Soeprodjo, Saptorini. Pengaruh Pembelajaran Kolaborasi Guided Discovery-Experiential Learning Berbantuan Lembar Kerja Siswa. Chem Educ. 2012;2(1):130–5.
12. Rajanandh M. Moringa oleifera Lam. A herbal medicine for hyperlipidemia: A pre-clinical report. Asian Pacific J Trop Dis. 2012;S790–S795. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016>.
13. Tjahjani N, Kristina T, Lestari E. Effectiveness of purple leaf ethanol extract (*Gratophyllum pictum* (L.)) to reduce levels of TNF- α and NO. Pharmacia. 2018;6(2):191–200.
14. Banjarnahor S, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. Med J Indones. 2014;23(4):239–44.
15. Sung S, Kim K, Jeon B, Cheong S, Park J, Kim D. Antibacterial and antioxidant activities of tannins extracted from agricultural by-products. J Med Plants Res. 2012;6(15):3072–9.
16. Kusumaningsih T, Firdausi A, Diyatri I, Ridwan RD, Arundina I, Yuliaty. Antioxidant effects of *gratophyllum pictum* leaf extract on malondialdehyde (MDA) levels of mice induced by a toxic dose of paracetamol. J Krishna Inst Med Sci Univ. 2018;7(3):59–64.



Original Article

Hormone and Macroscopic Profile of Classical and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma

Alin Nabila¹, Hermawan Istiadi², Edmond Rukmana Wikanta³,
Ika Pawitra Miranti², Dik Puspasari²

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Department of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

³Department of Surgery, Sub-Division of Oncology Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.508>

Accepted: November 11th, 2020

Approved: February 15th, 2021

Author Affiliation:

Faculty of Medicine,
Diponegoro University

Author Correspondence:

Alin Nabila
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Central Java 50275,
Indonesia

Email Address:

alinnabilala@gmail.com

Background : New cases of Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang is quite high, where the most types are Classical Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. On the other hand, in diagnosing PTC, histopathological examination which is a gold standard sometimes has a subjective value. Therefore, it is necessary to have a correlation with the clinical characteristics of the patient in order to get a correct diagnosis. The aims of this study was to understanding the differences in age category, tumor macroscopic size and hormone profile between patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

Methods : Analytic observational research with cross sectional design. Obtained a total sample of 38 patients who were recorded in CM in which 18 cases of Classic Papillary Thyroid Carcinoma and 20 cases of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. Data with anominal scale, namely age category were analyzed using the Fisher exact test to test the significance of the comparative hypothesis, while the data with a numerical scale, namely the macroscopic size of the tumor and the hormone profile, were tested for normality of Saphiro Wilk then continued with the Mann-Whitney test.

Results : Based on the Fisher exact test, there wassignificant difference ($p=0.009$) between age category and Classical Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variant. In the Mann-Whitney test there was no significant difference ($p=0.3$) between the macroscopic size of the classical papillary carcinoma and follicular variant and there was no significant difference TSHs ($p = 0.501$) and ft4 ($p = 0.953$) hormone profiles between Classic Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variant.

Conclusion : There wassignificant difference between the category of age at diagnosis, and there was no significant difference between the macroscopic size of the tumor and the hormonal profile of Classical Papillary Carcinoma and Follicular Variant in Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

Keywords : Age category; Classical Papillary Thyroid Carcinoma; Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma;Hormone profile; Tumor macroscopic size.

INTRODUCTION

Thyroid carcinoma is a malignancy that occurs in the endocrine gland, which is most often found, which is about 95% of all endocrine malignancies in Asia. Thyroid malignancy with the highest incidence is PTC.^{1,2} A new case of a patient with a PTC at Dr. Kariadi Hospital, Semarang is quite high, where the most types are classic PTC and PTCVF with an incidence of 90%. However, the high incidence of PTC is not comparable with publications regarding clinical comparisons of the two types of PTC. On the other hand, in diagnosing PTC, histopathological examination which is the gold standard sometimes has a subjective value, where the criteria for benign or malignant are only based on papillary nuclear features and microscopic architecture. Therefore, it is necessary to correlate with the clinical characteristics of the patient in order to obtain a correct diagnosis.

The hypothesis of this study is that there are differences in the age category, tumor macroscopic size and hormone profile between Classical Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma patients in Dr. Kariadi Hospital, Semarang. The purpose of this study was to determine the differences in age characteristics, tumor macroscopic size, and hormone profile between classical papillary thyroid carcinoma and follicular variant papillary thyroid carcinoma in Dr. Kariadi Hospital, Semarang

METHODS

This research has received permission from the Ethics Commission for Health Research, Faculty of Medicine, Diponegoro University. Permit was granted on April 14, 2020 with number No. 37 / EC / KEPK / FK-UNDIP / IV / 2020. This research is an observational-analytic study with a cross sectional design using secondary data from medical records inpatients. This research was carried out in the medical record section of Dr. Kariadi Hospital, Semarang. The time of the data to be examined is from January to June 2019.

In this study, a consecutive sampling technique was used where medical record data that met the inclusion criteria were used as the study sample. The sample in this study were patients who had been diagnosed with classical papillary carcinoma and follicular variant in Dr. Kariadi Hospital, Semarang who met the inclusion criteria to prevent bias. The inclusion criteria in this study were all medical records of patients diagnosed with Classical Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variants which included age category (≤ 55 years or > 55 years)³, macroscopic size of the tumor that measured in dimensions length x width x high and hormone profile (TSHs and fT4). Based on the cross sectional formula, the minimum required sample size is 30 samples.

The medical record data that had been collected were analyzed using the Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 25 program, where the nominal scale data, namely age category were analyzed by fisher exact test, while the numerical scale data were the macroscopic tumor size and hormone profile by Saphiro Wilk normality test is then continued with the Mann-Whitney test. Then it is presented in descriptive form in the form of tables and narration.

RESULTS

This study was conducted for approximately 3 weeks between June – July 2020. From the samples obtained, the number of patients diagnosed with Classic Papillary Thyroid Carcinoma was 33 and the number of patients diagnosed with Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma was 51 but only 18 cases of Classical Papillary Thyroid Carcinoma and 20 cases of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma that matched the inclusion criteria. Variables observed included age category at diagnosis, macroscopic size of the tumor and hormone profile (TSHs and fT4). Patient clinicopathological data can be seen in table 1.

This study shows that most of the Classical PTC patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang was diagnosed at the age category of less than 55 years as many as 17 patients while 1 patient were diagnosed at the age category of more than 55 years. Likewise, with PTCVF patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang where most of the patients were diagnosed at the age of less than 55 years, 11 patients and 9 patients were diagnosed at the age of more than 55 years with the number of Classical

TABLE 1
Clinicopathological Data for Patients with Classical PTC and PTCVF

	Classical PTC (n= 18)	PTCVF (n= 20)
Age Category		
≤ 55 years	17	11
> 55 years	1	9
Macroscopic Size Tumor	2.5 ± 4.4* 0.014 – 14.095^	7.4 ± 15.6* 0.004 – 65.253^
Hormone Profile		
TSHs	7.9 ± 14.1* 0.04 – 47.04^	8.3 ± 26.9* 0.02 – 122.43^
fT4	13.8 ± 3.5* 3.59 – 18.06^	13.9 ± 3.6* 2.43 – 19.65^

Description: * Mean ± standard deviation, ^ Minimum – maximum

TABLE 2
Saphiro Wilk Normality test Result

	<i>p</i> (Classical PTC)	<i>p</i> (PTCVF)
Macroscopic size tumor	0.000	0.000
Hormone profile		
TSHs	0.000	0.000
ft4	0.044	0.022

Description: * Mean ± standard deviation, ^ Minimum – maximum

TABLE 3
Mann-Whitney Test result

	<i>p</i>
Macroscopic size tumor	0.300
Hormone profile	
TSHs	0.501
ft4	0.953

Description: * Mean ± standard deviation, ^ Minimum – maximum

TABLE 4
Fisher's Exact test results

	<i>p</i>
Age Category	0.009
≤55 years	
>55 years	

PTC patients as many as 18 people and PTCVF as many as 20 people. The overall mean macroscopic tumor size of Classical PTC patients was $2.5 \pm 4.4 \text{ cm}^3$. Whereas in PTCVF patients it was $7.4 \pm 15.6 \text{ cm}^3$. Furthermore, the average profile of the TSHs hormone in Classical PTC patients was $7.9 \pm 14.1 \mu\text{IU} / \text{mL}$ and in PTCVF it was $8.3 \pm 26.9 \mu\text{IU} / \text{mL}$. For the mean ft4 hormone profile in Classical PTC patients was $13.8 \pm 3.5 \text{ pmol} / \text{L}$. Whereas in PTCVF patients is $13.9 \pm 3.6 \text{ pmol} / \text{L}$.

Data Normality Test

Numerical scale data such as tumor microscopic size and hormone profile were tested for normality using the Saphiro Wilk test.

From the normality test of Saphiro Wilk, it was found that the *p* value was <0.05 . So, it can be concluded that the distribution of data is not normal, so it continues with the Mann Whitney test.

Test Analytics Statistics

After the Mann Whitney test, it was found that the Classical PTC patients have a mean macroscopic tumor size smaller than in PTCVF patients. Classical PTC patients also had lower mean TSHs and ft4 hormone levels than PTCVF patients. However, there were no significant differences in tumor macroscopic size, TSHs and ft4 hormone levels statistically between Classical PTC and PTCVF patients.

Furthermore, for variables on annominal scale, namely the age category at diagnosis, a non-parametric Fisher's Exact test was performed with a significance of $p < 0.05$.

Based on the results of the Fisher's Exact test, it was found that classic PTC and PTCVF patients had statistically significant differences at the age category of diagnosis with a *p* value <0.05 (0.009).

DISCUSSION

Differences in age category between Classical Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Variant

Based on this study, both Classical PTC and PTCVF patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang is mostly diagnosed at the age category of less than 55 years. This is in accordance with the literature which states that the average patient is diagnosed with PTC at the age of 30–50 years.⁴ Because in this age range the proliferation and activity of thyroid cells is faster and increases.⁵ From epidemiological studies also obtained results where the average The average age of patients diagnosed with Classical PTC and PTCVF is >45 years. This is because the proportion of positive BRAFV600E gene mutation expression is higher in the age category >45 years.^{6,7} This statement is in line with studies conducted in the USA where the average age of patients when diagnosed with a Classical PTC is 43 years and the average age of patients when diagnosed with PTCVF was 44 years with a *p*-value of 0.435 ($p > 0.05$).⁸ Research conducted in Korea also stated that the average age of patients when diagnosed with Classical PTC and PTCVF was 46 years with a *p*-value of 0.861 ($p > 0.05$).⁹ The results of this study and previous studies both state that the average age of patients diagnosed with Classical PTC and PTCVF was more at the age of less than 55 years.^{8,9}

Based on statistical tests, the statistics in this study obtained a *p-value* of 0.009 ($p < 0.05$), which means that there was significant difference between the age category when diagnosed with Classical PTC and PTCVF at Dr. Kariadi Hospital, Semarang. This is difference with previous studies which state that there is no significant difference between age category when diagnosed with Classical PTC and PTCVF.^{8,9}

Difference in tumor macroscopic size between classical papillary thyroid carcinoma and follicular variant

Based on this study, the mean macroscopic tumor size in Classical PTC patients after total thyroidectomy at Dr. Kariadi Hospital, Semarang is 2.5 cm and in PTCVF patients is 7.4 cm. The results of this study are in accordance with the literature which states that usually the tumor mass in Classical PTC patients is 2–3 cm in size, while the tumor mass in PTCVF patients is 5–10 cm in size and even bigger. This is because PTCVF involves the RAS gene which consists of guanine nucleotide proteins that play a role in controlling cell growth and differentiation and if malignancy occurs there is a RAS gene mutation that allows the protein to be active and results in abnormal cell growth.⁴ China where the tumor mass in Classical PTC patients was between 0.9 – 3.5 cm while the tumor mass in PTCVF patients was between 3–10 cm with a *p-value* of 0.03 ($p < 0.05$).¹⁰ This is also consistent with a study conducted in the USA where the results showed that the tumor mass in PTCVF patients was greater than the tumor mass in Classical PTC patients with a *p-value* of < 0.001 .⁸

Based on the statistical test in this study, the *p-value* was 0.3 ($p > 0.05$), which means that there was no significant difference between the macroscopic size of the Classical PTC tumor and PTCVF tumor in Dr. Kariadi Hospital, Semarang. This is different from previous studies conducted in China ($p < 0.05$) and in the USA ($p < 0.001$), which means that there is a significant difference between the macroscopic size of the Classical PTC tumor and PTCVF.^{8,10} This is probably due to the lack of variation in data when compared to previous studies where in the previous study there were 542 samples.⁸

Difference in hormone profile (TSHs and fT4) between classical papillary thyroid carcinoma and follicular variant

Based on this study, the mean levels of TSHs and fT4 hormones in Classical PTC patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang was 7.9 $\mu\text{IU} / \text{mL}$ and 13.8 pmol / L , while the mean levels of TSHs in PTCVF patients were 8.3 $\mu\text{IU} / \text{mL}$ and 13.9 pmol / L . From these results it can be interpreted that the average level of TSHs in both Classical PTC and PTCVF patients increases where the normal level of TSHs is 0.51 – 4.94 $\mu\text{IU} / \text{mL}$. Meanwhile, the mean levels of the fT4 hormone in the classic PTC and PTCVF patients in this study were classified as normal,

where the normal levels of the fT4 hormone were 10.6 – 19.4 pmol / L . Increased levels of TSHs in patients with a diagnosis of Classic PTC can be related to mutations in the BRAFV600E gene which result in overactivation of RAF Kinase which interferes with the proliferation and differentiation processes and results in uncontrolled cell division and hormonal imbalance.^{11,12} This is in accordance with the literature which states that in PTC patients, both classic and PTCVF TSHs levels tended to be higher / within normal limits while fT4 levels tended to be lower / within normal limits.¹³ Higher TSHs levels were associated with a higher incidence and advanced stage of malignancy.¹⁴ The results of this study are consistent with research conducted in Hawaii which states that an increase in TSHs hormone levels in all variants of PTC and an increase in TSHs hormone levels is associated with a poor prognosis. Meanwhile, the results of this study indicate that fT4 is lower / within normal limits and is not significantly related to the incidence of PTC.¹⁵ The results of previous studies conducted in Departement of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine USU/ Haji Adam Malik Hospital Medan, Indonesia also stated that both Classical PTC and PTCVF levels of TSHs increased while fT4 was within normal limits / tended to be lower.¹³

Based on the statistical test in this study, the *p-value* was 0.501 ($p > 0.05$) for the difference in TSHs levels between Classical PTC and PTCVF patients. Whereas for the difference in fT4 levels between Classical PTC and PTCVF patients, the *p-value* was 0.953 ($p > 0.05$), which means that there was no significant difference between the hormonal profiles of both TSHs and fT4 in patients with Classical PTC and PTCVF. This is in line with previous research conducted in Hawaii with a *p-value* > 0.05 and previous studies in Indonesia with a *p-value* of 0.328 ($p > 0.05$), which means that there is no significant difference between the hormonal profiles of both TSHs and fT4 in Classical PTC patients and PTCVF.^{13,15}

Suggestions for further research are the need for further research on other clinical aspects that can distinguish classical papillary carcinoma from follicular variants, and direct intervention is needed in patients with classical papillary carcinoma and follicular variants to find environmental factors.

CONCLUSION

The conclusion of this study is that there was significant difference between the category of age at diagnosis, and there was no significant difference between the macroscopic size of the tumor and the hormonal profile of Classical Papillary Carcinoma and Follicular Variants in Dr. Kariadi Hospital, Semarang.

REFERENCES

1. Putri E, Khambri D, Rusjdi SR. Hubungan Daerah Tempat Tinggal dengan Gambaran Histopatologi Karsinoma Tiroid pada Masyarakat Sumatera Barat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2017;36(21):171-4.
2. Ridho MA, Qodir N, Triwani. Karakteristik Pasien Karsinoma Tiroid Papiler di Rumah Sakit Umum Pusat Dr . Mohammad Hoesin Periode Januari-Desember 2016. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2018;50(4):1-9.
3. American Thyroid Association. *Thyroid Cancer (Papillary and Follicular)*. 2016;26(1):2-15.
4. Erickson LA. *Atlas of Endocrine Pathology*. American Journal of Clinical Pathology. Rochester,USA: Mayo Clinic College of Medicine; 1998.
5. Haymart MR. Understanding the Relationship Between Age and Thyroid Cancer. *The Oncologist Express*. 2009;14(3):216-21.
6. Antika ID, Hanriko R, Larasati TA. Studi Diagnostik Ultrasonografi dalam Mendiagnosis Nodul Tiroid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Kedokteran Unila*. 2017;8(2).
7. Zaid L, Zuraidah E, Stephanie A. Peran Rearrangement RET / PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid. *Majalah Pratista Patologi*. 2019;6(1):1-13.
8. Henke LE, Pfeifer JD, Baranski TJ, Dewees T, Grigsby PW. Long-term outcomes of follicular variant vs classic papillary thyroid carcinoma. *EndocrineConnections*. 2018;7(12):1226-1235.
9. Jeon EJ, Jeong YJ. Ultrasonographic Characteristics of the Follicular Variant Papillary Thyroid Cancer according to the Tumor Size. *Journal of Korean Medical Science*. 2016;31(3):397-402.
10. Yang J, Gong Y, Yan S, Shi Q, Zhu J, Li Z, *et al*. Comparison of the clinicopathological behavior of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma and classical papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(4):753-64.
11. Zarkesh M, Zadeh VA, Azizi F, Fanaei SA, Foroughi F, Hedayati M. The association of BRAF V600E mutation with tissue inhibitor of metalloproteinase expression and clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018;16(2):56.
12. Armerinayanti NIW. Ekspresi Matriks Metaloproteinase 9 pada Infiltrasi Karsinoma Tiroid Papiler Klasik dan Varian Folikuler. Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar. 2015;26(2):1-7.
13. Fitriyani H. Hubungan Kadar Serum Tsh , T3 dan T4 dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran USU / RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2013-2015. 2016
14. Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, Liao XH, Lundsmith E, Kimura S, *et al*. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;108(4):1615-20.
15. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, *et al*. Thyroid-Stimulating 51 Hormone, Thyroid Hormones and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. 2019;26(8):1-20.



Original Article

Pengaruh Latihan Zumba terhadap Kadar LDL dan Tingkat Stres Oksidatif Wanita Usia Dewasa Muda

Alda Aulia Rahma Ananto Putri¹, Yuswo Supatmo², Erna Setiawati³, Endang Ambarwati²

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Program Studi Ilmu Kesehatan Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.532>

Diajukan: 15 Desember 2020

Diterima: 27 Januari 2021

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Alda Aulia Rahma Ananto Putri
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

aldaaulia74@gmail.com

Latar belakang : Gaya hidup sedenter menyebabkan penurunan aktivitas fisik yang merupakan faktor terjadinya penyakit tidak menular salah satunya dislipidemia. Zumba sebagai bentuk latihan aerobik yang banyak diminati oleh dewasa muda dapat menurunkan kadar LDL dan tingkat stres oksidatif yang diukur dengan biomarker malondialdehid (MDA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh latihan Zumba terhadap kadar LDL dan MDA pada wanita usia dewasa muda.

Metode : Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *two groups pre and post test design*. Subjek penelitian sebanyak 36 orang wanita, dibagi menjadi kelompok perlakuan ($n=18$) dan kelompok kontrol ($n=18$). Kelompok perlakuan melakukan latihan Zumba selama 60 menit dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 8 minggu secara virtual. Pengukuran kadar LDL dan MDA menggunakan sampel darah subjek penelitian. Analisis data dengan uji *t*-berpasangan, uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney*.

Hasil : Tidak terdapat penurunan kadar LDL namun terjadi penurunan kadar MDA yang signifikan pada kelompok perlakuan setelah latihan Zumba selama 8 minggu. Pada kelompok perlakuan kadar LDL meningkat dari $94,18 \pm 25,60$ mg/dL menjadi $105,82 \pm 27,64$ mg/dL ($p < 0,05$) dan kadar MDA menurun dari $1,71 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/L}$ menjadi $0,37 \pm 0,64$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan kadar LDL yang bermakna, sebaliknya terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Simpulan : Latihan Zumba dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 8 minggu secara virtual tidak dapat menurunkan kadar LDL namun dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan.

Kata kunci : latihan Zumba, *low density lipoprotein*, malondialdehid

The Effects of Zumba Exercise on LDL Levels and Oxidative Stress of Young Adult Women

Abstract

Background : Sedentary lifestyle which refers to physical inactivity is one of the risk factors for non-communicable diseases, one of which is dyslipidemia. Zumba, as a form of aerobic exercise, is in great demand by young adults recently. This exercise has effects on reducing LDL levels and oxidative stress measured by malondialdehyde (MDA) levels as the biomarker. The objectives of this study was to examine the effect of Zumba exercise on LDL and MDA levels in young adult women.

Methods : This experimental study used two groups pre and post test design. Research subjects were 36 women, divided into intervention group (n=18) and control group (n=18). Zumba exercise was done by intervention group 2 times a week (60 minutes per session) for 8 weeks virtually. LDL and MDA levels were measured using blood samples of research subjects. Result data was analysed using T-paired test, Wilcoxon test and Mann–Whitney test.

Results : There is no decrease in LDL levels from intervention group after 8 weeks of Zumba exercise. However, there is significant decrease in MDA levels. LDL levels increased from 94.18 ± 25.60 mg/dL to 105.82 ± 27.64 mg/dL ($p < 0.05$) and MDA levels decreased from 1.71 ± 0.28 μ mol/L to 0.37 ± 0.64 μ mol/L ($p < 0.05$). There is no meaningful difference in LDL levels between intervention and control group. Nonetheless, there is meaningful difference in MDA levels among both groups.

Conclusion : Zumba exercise 2 times a week for 8 weeks virtually can not reduce LDL levels but can significantly reduce MDA levels.

Keywords : low density lipoprotein, malondialdehyde, Zumba exercise

PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan zaman dan kemajuan teknologi, terlihat pula adanya perubahan gaya hidup yang biasa disebut dengan *sedentary lifestyle* yang dapat didefinisikan dengan gaya hidup yang minim akan aktivitas fisik.^{1,2} Kurangnya aktivitas fisik merupakan salah satu faktor risiko utama pada penyakit tidak menular atau *Non-communicable diseases* (NCDs).³ Salah satu contoh *non-communicable disease* adalah dislipidemia. Menurut Riskesdas 2018, prevalensi dislipidemia: 28,8% pada penduduk usia ≥ 15 tahun didominasi wanita, sekitar 72,8% mengalami peningkatan LDL > 100 mg/dL.^{4,5} Di sisi lain, dalam 20 dekade terakhir ini senam Zumba menarik perhatian masyarakat terutama di kalangan dewasa muda. Kurang lebih 15 juta individu di 180 negara mengambil kelas Zumba rutin tiap minggu. Senam Zumba merupakan latihan aerobik yang menggabungkan ritme tari Latin musik yang energik.⁶

Olahraga aerobik berperan penting dalam pencegahan penyakit kardiovaskular karena menurunkan LDL. Pada saat olahraga, lipid digunakan sebagai sumber energi yang meningkatkan kemampuan otot skeletal; suplai darah; kemampuan pembuluh darah dalam mengalirkan darah secara efisien.⁷ Selain itu, olahraga dapat menurunkan tingkat stres oksidatif, atau ketidakseimbangan produksi dan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) pada sel dan jaringan dengan mekanisme antioksidan.^{8,9} Olahraga secara rutin menghambat akumulasi kerusakan sel akibat ROS dengan meningkatkan mekanisme proteksi oleh antioksidan.¹⁰ Malondialdehid (MDA) merupakan hasil peroksidasi lipid yang sering digunakan sebagai biomarker tingkat stres oksidatif. Metode pengukuran kadar MDA dalam serum adalah *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS).¹¹ Penelitian ini dilakukan

untuk menganalisis pengaruh latihan Zumba terhadap kadar LDL dan tingkat stres oksidatif yang diukur dengan biomarker kadar MDA pada wanita usia dewasa muda.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini penelitian eksperimental dengan rancangan *two groups pre and post test design*, bulan Agustus–Oktober 2020. Subjek penelitian mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang memenuhi kriteria perempuan, usia 18–22 tahun, BMI normal ($17\text{--}23$ kg/m²), tidak rutin melakukan aktivitas fisik, tidak memiliki penyakit metabolik dan/atau gangguan profil lipid, tidak merokok atau minum alkohol, mampu melakukan latihan Zumba selama 8 minggu dan bersedia menjadi subjek penelitian dengan mengisi lembar persetujuan.

Besar sampel ditentukan menggunakan rumus numerik berpasangan. Pemilihan subjek dengan *purposive sampling*. Subjek penelitian : 36 orang dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kontrol. Penentuan kelompok subjek dilakukan dengan prosedur alokasi random. Kelompok perlakuan : latihan Zumba selama 60 menit frekuensi 2 kali seminggu selama 8 minggu secara virtual menggunakan video Zumba yang dibuat oleh instruktur. Video latihan Zumba dikirimkan melalui *group chat* kelompok perlakuan. Setelah melakukan latihan Zumba, subjek diminta mengisi form *follow-up* mengenai waktu, nadi sebelum dan sesudah latihan serta intensitas yang dirasakan (skala 1–5) sebagai upaya pemantauan kepatuhan subjek. Intervensi Zumba yang dilakukan merupakan tingkat pemula dan setiap 2 minggu video latihan diperbarui serta ditingkatkan intensitasnya. Subjek penelitian diminta untuk tidak melakukan latihan fisik lain selama 8 minggu intervensi

berlangsung. Pengukuran kadar LDL dan MDA dilakukan 1 minggu sebelum dan sesudah intervensi latihan Zumba selama 8 minggu. Pengambilan data dilakukan dengan menerapkan protokol kesehatan COVID-19.

Data penelitian dianalisis dengan program komputer IBM SPSS Statistics 25. Karena jumlah subjek penelitian <50 maka normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Data yang berdistribusi normal dilakukan uji *t*-berpasangan untuk membandingkan hasil *pre-test* dan *post-test*, kemudian dilakukan uji *t*-tidak berpasangan untuk membandingkan hasil antara kelompok perlakuan dan kontrol. Data yang tidak berdistribusi normal dilakukan uji *Wilcoxon* untuk membandingkan hasil *pre-test* dan *post-test*, kemudian dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan hasil antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan Nomor 119/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020. Subjek penelitian telah menandatangani lembar persetujuan.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik subjek penelitian

Penelitian ini melibatkan 36 orang responden mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Sebanyak 18 orang kelompok perlakuan yang melakukan intervensi latihan Zumba selama 8 minggu. Selanjutnya,

18 orang kelompok kontrol yang melakukan aktivitas seperti biasa tanpa intervensi latihan Zumba. Terdapat 1 responden *drop out* karena tidak mengikuti latihan Zumba lebih dari 4 kali. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan dalam tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata usia $20,37 \pm 0,91$ tahun, usia termuda 19 tahun dan tertua 22 tahun. Rerata berat badan $50,83 \pm 5,91$ kg dan rerata tinggi badan $158,78 \pm 6,16$ cm.

Perbandingan kadar LDL

Berdasarkan tabel 2, setelah dilakukan uji *t*-berpasangan pada data kelompok perlakuan didapatkan perbedaan rerata kadar LDL yang bermakna ($p < 0,05$). Dengan uji *Wilcoxon* terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar LDL *pre-test* dan *post-test* kelompok kontrol ($p = 0,020$) Hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar LDL yang bermakna pada kelompok perlakuan yang melakukan intervensi latihan Zumba selama 8 minggu. Uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk membandingkan selisih kadar LDL kelompok perlakuan dan kontrol. Didapatkan nilai $p = 0,364$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara selisih kadar LDL kelompok perlakuan dan kontrol.

Perbandingan kadar MDA

Berdasarkan tabel 3, *Wilcoxon* pada data kelompok perlakuan didapatkan perbedaan kadar MDA yang bermakna $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Pada data kelompok kontrol didapatkan perbedaan kadar MDA yang bermakna

TABEL 1
Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Usia (tahun)	Berat Badan (kg)	Tinggi Badan (cm)	BMI (kg/m ²)
Rerata ± SD	20,37 ± 0,91	50,83 ± 5,91	158,78 ± 6,16	20,09 ± 1,94
Median	20,00	51,50	158,00	19,70
(Min-Maks)	(19,00 – 22,00)	(41,00 – 62,80)	(148,00 – 173,00)	(17,30 – 23,00)

TABEL 2
Perbedaan kadar LDL sebelum, sesudah, dan selisihnya menurut kelompok penelitian

LDL	Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
Pre test	94,18 ± 25,60	97,00 ± 37,37	0,655***
Post test	105,82 ± 27,64	100,50 ± 36,31	0,338***
p	0,031*	0,020**	
Selisih	11,65 ± 20,34	3,50 ± 30,68	0,364***

Keterangan : * Uji t Berpasangan, **Uji Wilcoxon, *** Uji Mann-Whitney

TABEL 3

Tabel perbedaan kadar MDA sebelum, sesudah, dan selisihnya menurut kelompok penelitian

MDA	Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
Pre test	1,71 ± 0,28	1,33 ± 0,40	0,003**
Post test	0,61 ± 0,64	0,75 ± 0,67	0,656***
p	0,001*	0,003*	
Selisih	-1,10 ± 0,71	-0,58 ± 0,61	0,010***

Keterangan : * Uji Wilcoxon, ** Uji t Tidak Berpasangan, *** Uji Mann-Whitney

$p=0,003$ ($p<0,05$). Dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan kadar LDL yang bermakna pada kelompok perlakuan yang melakukan intervensi latihan Zumba selama 8 minggu. Uji Mann-Whitney dilakukan untuk membandingkan selisih kadar MDA kelompok perlakuan dan kontrol. Didapatkan nilai $p=0,010$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara selisih kadar LDL kelompok perlakuan dan kontrol.

DISKUSI

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan tidak ada penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan dengan intervensi latihan Zumba selama 8 minggu dan tidak ada pula perbedaan yang bermakna antara kadar LDL kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Namun, terdapat penurunan kadar MDA yang signifikan pada kelompok perlakuan dan terdapat perbedaan bermakna antara penurunan kadar MDA pada kelompok dibandingkan kelompok kontrol.

Tidak seperti HDL yang memiliki pengaruh positif terhadap latihan fisik, LDL dilaporkan memiliki hasil yang tidak konsisten bahkan bertolak belakang. Beberapa penelitian menunjukkan latihan aerobik sendiri tidak merubah kadar LDL kecuali apabila terdapat penurunan berat badan.¹² Penelitian Sittiwicheanwong *et al* tentang pengaruh latihan aerobik intensitas sedang selama 12 minggu pada kelompok sedenter wanita di Thailand tidak menunjukkan penurunan signifikan kadar LDL.¹³ Penelitian lain menyebutkan bahwa untuk mendapatkan pengaruh yang positif pada kadar LDL sebaiknya tidak hanya dilakukan olahraga tetapi perlu dilakukan modifikasi gaya hidup seperti merubah pola makan.⁷

Meskipun hasil saat ini respon kadar LDL terhadap latihan aerobik tidak menghasilkan perubahan yang signifikan, penelitian masih menunjukkan potensi terjadinya perbaikan kardio protektif pada subfraksi LDL. LDL diklasifikasikan menurut ukuran dan kepadatannya. Sub fraksi LDL yang berhubungan

langsung dengan kejadian kardiovaskular memiliki ukuran yang lebih kecil dan padat.¹² Pada beberapa pasien dengan dislipidemia ringan sampai sedang, penelitian sebelumnya menemukan bahwa setelah beberapa bulan latihan aerobik, kadar LDL tidak berubah secara signifikan, tetapi konsentrasi partikel LDL kecil yang aterogenik menurun, dan ukuran rata-rata partikel LDL meningkat. Oleh karena itu, dampak latihan aerobik pada kadar LDL tidak hanya terbatas pada LDL total, tetapi subfraksi LDL harus dipertimbangkan.¹⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan kadar MDA setelah latihan Zumba selama 8 minggu yang mana sejalan dengan penelitian Anam *et al* yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA setelah dilakukan latihan fisik treadmill intensitas sedang pada wanita dengan obesitas.¹⁵ Penelitian Arslan *et al* sejalan dengan hasil penelitian ini yaitu penurunan kadar MDA setelah dilakukan latihan fisika erobik selama 12 minggu.¹⁶

Latihan fisik melibatkan aliran energi yang besar dan pergeseran metabolisme pada mitokondria yang menyebabkan peningkatan produksi superoksida. Tubuh akan mengalami peningkatan metabolisme dan stres oksidatif selama atau sesaat setelah melakukan latihan fisik. Namun karena adanya efek hormesis, peningkatan konsumsi O₂ selama aktivitas olahraga akan meningkatkan sistem pertahanan tubuh terhadap radikal bebas, sebagai contohnya itu meningkatkan kadar superoksida dismutase dan glutathione peroxidase serta menurunkan glutathione pada otot. Apabila latihan fisik dilakukan dengan konsisten maka stres oksidatif yang diinduksi oleh olahraga akan memperbaiki resistensi insulin dan menyebabkan terbentuknya respon adaptif yang akan meningkatkan kapasitas pertahanan tubuh yaitu respon antioksidan endogen.^{17,18}

Penelitian ini dilakukan secara virtual sehingga memiliki keterbatasan dalam memantau seberapa aktif subjek penelitian dalam melakukan latihan Zumba. Peneliti asupan makanan, paparan zat toksik seperti asap rokok dan radiasi ultraviolet yang dapat mempengaruhi kadar LDL dan MDA pada subjek penelitian.

SIMPULAN

Latihan Zumba tidak dapat menurunkan kadar LDL dan tidak terdapat perbedaan kadar LDL antara kelompok yang melakukan intervensi latihan Zumba dan yang tidak melakukan intervensi. Namun, latihan Zumba dapat menurunkan kadar MDA dan terdapat perbedaan kadar MDA antara kedua kelompok.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemantauan latihan Zumba secara bersamaan via *online meeting* dan perlu mempertimbangkan asupan makanan dari subjek penelitian dapat dilakukan dengan cara *food recall*; dan paparan zat toksik: asap rokok, radiasi ultraviolet.

DAFTAR PUSTAKA

- Mandriyarni R, Sulchan M, Nissa C. Sedentary lifestyle sebagai risiko kejadian obesitas pada remaja SMA stunted di Kota Semarang. *J Nutr Coll*. 2017;6(2):149.
- Kim SY. Sedentary lifestyle and cardiovascular health. *Korean J Fam Med*. 2018;39(1):1.
- Sheikholeslami S, Ghanbarian A, Azizi F. The impact of physical activity on non-communicable diseases: Findings from 20 years of the Tehran lipid and glucose study. *Int J Endocrinol Metab*. 2018;16.
- Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indones [Internet]. 2018;1-100. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>
- FKUIH. Upaya Perbaikan Praktik Diet pada Wanita Usia Subur dengan Dislipidemia di Minangkabau, Peneliti FKUI Susun Panduan Gizi Seimbang Berbasis Pangan Lokal [Internet]. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2020. Available from: <https://fk.ui.ac.id/berita/upaya-perbaikan-praktik-diet-pada-wanita-usia-subur-dengan-dislipidemia-di-minangkabau-peneliti-fkui-susun-panduan-gizi-seimbang-berbasis-pangan-lokal.html>
- Sharma R, Suri M. The Physiological Responses of Zumba: An Overview Understanding. *Indian J Phys Edeucation, Sport Appl Sci*. 2017;7(4):23-31.
- Albarrati AM, Alghamdi MSM, Nazer RI, Alkorashy MM, Alshowier N, Gale N. Effectiveness of Low to Moderate Physical Exercise Training on the Level of Low-Density Lipoproteins: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2018;16.
- Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and Oxidative Stress: Potential Effects of Antioxidant Dietary Strategies in Sports. *Nutrition* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.005>
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Review Article Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. 2017;13.
- Golbidi S, Laher I. Exercise and the Cardiovascular System. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:15.
- Kil H, Eom S, Park J, Kawamoto T, Kim Y, Kim H. A Rapid Method for Estimating the Levels of Urinary Thiobarbituric Acid Reactive Substances for Environmental Epidemiologic Survey. 2014;30(1):7-11.
- Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1-8.
- Sittiwicheanwong R, Ariyapitipun T, Gulsatitporn S, Nopponpunn V, Abeywardena M, Dahlan W. Alterations of atherogenic low-density lipoproteins and serum fatty acids after 12 week moderate exercise training in sedentary Thai women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(4):602-8.
- Varady KA, St-Pierre AC, Lamarche B, Jones PJH. Effect of plant sterols and endurance training on LDL particle size and distribution in previously sedentary hypercholesterolemic adults. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Apr;59(4):518-25.
- Anam SC, Purwanto B. Acute Response Moderate Intensity Treadmill Training On Decrease Malondialdehyde in Obesity Women. 2020;9(2):35867.
- Arslan M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Dede ND, Kurban S, Erbay E, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on MDA and TNF- α Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Sch Res Not*. 2014;2014:5.
- Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;15.
- Kawamura T, Muraoka I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*. 2018;7(9).



Original Article

Hubungan Faktor Fisik, Penyakit Komorbid, dan Faktor Psikis dengan Kualitas Hidup Lansia Penderita Osteoarthritis

Nur Laelatul Rasyidin¹, Hari Peni Julianti², Dwi Ngestiningsih³, Yosef Purwoko³

¹Program S–1 Ilmu Kedokteran/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Program Studi Ilmu Penyakit Dalam/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.534>

Diajukan: 23 Desember 2020
Diterima: 24 Maret 2021

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik
dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Hari Peni Julianti
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
hari_peni@yahoo.com

Latar belakang : Osteoarthritis merupakan penyebab disabilitas keempat di dunia pada tahun 2020. Pembatasan aktifitas fisik yang terjadi pada lansia dengan osteoarthritis dapat berpengaruh pada aspek sosial-ekonomi lansia sehingga menyebabkan penurunan *health-related quality of life* (HRQoL). Selain osteoarthritis, studi terbaru menunjukkan adanya hubungan antara riwayat hipertensi, diabetes, dan dukungan keluarga terhadap kualitas hidup lansia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan faktor fisik, penyakit komorbid, dan faktor psikis dengan kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis lutut.

Metode : Penelitian belah lintang ini melibatkan sebanyak 61 pasien lansia penderita OA lutut yang sedang menjalani terapi di Rumah Sakit William Booth Semarang dan Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Pemilihan responden dilakukan melalui *consecutive sampling*. Uji analisis dilakukan dengan metode *Chi-Square* dan regresi logistik, nilai *p* dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner karakteristik demografi, VAS, family APGAR, dan OPQOL–35.

Hasil : Terdapat hubungan yang signifikan pada penilaian tingkat nyeri dan fungsi keluarga terhadap kualitas hidup lansia dengan OA lutut ($p=0,003$ dan $p=0,042$). Penilaian faktor fisik lainnya yang terdiri atas jenis kelamin ($p=0,637$), lama sakit ($p=0,2$), dan derajat radiologi ($p=0,532$) serta faktor komorbid yang terdiri atas hipertensi ($p=0,37$) dan diabetes ($p=0,663$) menunjukkan hubungan yang tidak signifikan terhadap kualitas hidup lansia dengan OA lutut. Faktor dominan yang berhubungan terhadap kualitas hidup lansia dengan OA lutut adalah tingkat nyeri ($p=0,022$) $RP=14,1$.

Simpulan : Faktor fisik (tingkat nyeri) berhubungan secara signifikan dengan kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis lutut.

Kata kunci : OA lutut, Kualitas Hidup, Lansia

Correlation between Physical Factors, Comorbid Diseases, and Psychic Factors on Quality of Life of the Elderly with Osteoarthritis

Abstract

Background : Osteoarthritis were the fourth cause of disability in the world in 2020. Limitation of physical activity that occurred in elderly with osteoarthritis can affect the socio-economic aspects of the elderly, causing a decrease in health-related quality of life (HRQoL). In addition to osteoarthritis, recent studies have shown an association between history of hypertension, diabetes, and family support on quality of life in the elderly. The aims of this study was to analyze the relationship between physical factors, comorbid diseases, and psychological factors on the quality of life of the elderly with knee osteoarthritis.

Methods : This cross sectional study involved 61 elderly patients with knee OA who were undergoing therapy at the William Booth Hospital Semarang and the Diponegoro National Hospital. Respondents were selected through consecutive sampling. The analysis test was performed using the *Chi-Square* method and logistic regression, the p value was considered significant if $p < 0,05$. The instruments used in this study were the demographic characteristics questionnaire, VAS, APGAR family, and OPQOL-35.

Results : There was a significant relationship in the assessment of the level of pain and family function on the quality of life of the elderly with knee OA ($p = 0.003$ and $p = 0.042$). Assessment of other physical factors consisting of gender ($p = 0.637$), duration of illness ($p = 0.2$), and degree of radiology ($p = 0.532$), as well as comorbid factors consisting of hypertension ($p = 0.37$) and diabetes ($p = 0.663$), showed an insignificant relationship to the quality of life of the elderly with knee OA. The most related factor to quality of life of elderly with knee OA was the level of pain ($p = 0.022$) $RP = 14.1$.

Conclusion : Physical factors (level of pain) was significantly related to the quality of life of the elderly with knee osteoarthritis

Keywords : knee OA, Quality of Life, Elderly

PENDAHULUAN

Pada tahun 2016 jumlah populasi lansia di Indonesia adalah 10% dari total penduduk Indonesia. Jumlah ini diprediksi akan terus mengalami peningkatan hingga menjadi 15,8% pada tahun 2030–2035 mendatang.¹ Lansia dapat mengalami berbagai gangguan fungsi dan psikomotor sehingga dapat menurunkan kemampuan tubuh dalam beraktivitas.² Osteoarthritis merupakan salah satu penyebab tersering terjadinya penurunan aktifitas fisik lansia akibat nyeri.^{3–5} Prevalensi tertinggi osteoarthritis terletak pada sendi lutut, yakni sebesar 83%.^{4,5} Osteoarthritis lutut tergolong dalam penyakit degeneratif kronik yang terjadi akibat adanya proses degenerasi tulang disertai dengan reaksi peradangan pada tulang dan jaringan ikat sendi, sehingga berakibat pada penyempitan dan perubahan struktur sendi.^{6,7} Manifestasi klinis yang timbul pada osteoarthritis di antaranya berupa rasa nyeri, serta dapat disertai dengan penurunan pelemahan otot quadriceps femuris dan penurunan stabilitas ruang gerak sendi, sehingga berakibat pada penurunan kemampuan tubuh dalam beraktivitas.⁷

Nyeri pada osteoarthritis berpengaruh juga pada interaksi sosial dan ekonomi sehingga menyebabkan penurunan *health-related quality of life* (HRQoL).^{6,8} Hipertensi dan diabetes merupakan salah satu penyakit yang sering terjadi pada usia lanjut.⁹ Lansia dengan hipertensi berisiko mengalami penurunan kualitas hidup 4 kali lebih besar dibandingkan lasia tanpa hipertensi.⁹ Lama penyakit pada diabetes juga memiliki hubungan yang signifikan terhadap penurunan kualitas hidup.¹⁰

Dalam manajemen perawatan pasien dengan usia lanjut, kualitas hidup merupakan salah satu indikator penting yang harus dipertimbangkan untuk menentukan permasalahan kesehatan serta perencanaan tatalaksana yang akan diberikan.¹⁰ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis apakah terdapat hubungan antara faktor fisik, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes, serta faktor psikis dengan kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis lutut.

METODE PENELITIAN

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*) ini dilakukan pada lansia dengan osteoarthritis lutut yang sedang menjalani terapi di Rumah Sakit William Booth dan Rumah Sakit Nasional Diponegoro selama periode bulan Juni–Agustus 2020. Teknik *sampling* dilakukan adalah *consecutive sampling* dengan jumlah subjek penelitian sebesar 61 orang. Jumlah ini telah memenuhi syarat perhitungan besar sampel minimal penelitian sebesar 39 orang. Kriteria inklusi adalah lansia dengan osteoarthritis yang berusia minimal 60 tahun dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah lansia dengan gangguan penglihatan dan pendengaran serta memiliki komorbiditas lain selain hipertensi dan diabetes.

Variabel dependen pada penelitian ini adalah status kualitas hidup. Variabel independen pada penelitian ini adalah faktor fisik (terdiri atas jenis kelamin, lama sakit, tingkat nyeri, dan derajat radiologi), penyakit komorbid (terdiri atas diabetes dan hipertensi),

serta faktor psikis yang dinilai dari fungsi keluarga. Metode pengukuran yang digunakan dalam menilai tingkat nyeri pada faktor fisik adalah VAS. Penilaian fungsi keluarga dilakukan dengan menggunakan kuesioner family APGAR. Derajat radiologi diukur dengan *Kellgren Lawrence Grading Scale*, sedangkan penilaian kualitas hidup dilakukan dengan menggunakan OPQOL-35. Kelengkapan data pribadi, lama sakit, status hipertensi, dan status diabetes melitus dinilai melalui wawancara dan catatan rekam medik pasien.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program analisis komputer. Analisis data terdiri dari analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan sebaran distribusi frekuensi masing-masing variabel. Analisis bivariat dilakukan untuk menganalisis hubungan antara variabel bebas dan terikat. Analisis ini dilakukan dengan uji korelasi *Chi-Square* dengan nilai $p < 0,05$ dengan 95% *confidence interval* pada data berskala nominal dikotom. Pada data yang tidak memenuhi nilai *expected count*, analisis dilakukan dengan menggunakan uji *Fisher exact* untuk selanjutnya dilakukan analisis multivariat dengan

metode regresi logistik. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Rumah Sakit William Booth, Rumah Sakit Nasional Diponegoro, serta komisi etik KEPK Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro melalui surat nomor 133/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020.

HASIL

Responden penelitian merupakan lansia dengan osteoarthritis lutut yang sedang menjalani pengobatan di RS William Booth dan RS Nasional Diponegoro pada periode Juni–September 2020. Selama periode penelitian jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 63 pasien, dengan 13 pasien diantaranya pada instalasi rawat jalan poli rehab medik RS Nasional Diponegoro dan sebanyak 50 pasien pada poli rehab medik RS William Booth Semarang. Sebanyak 2 sampel mengalami *drop out* karena pemeriksaan radiologi yang tidak lengkap, sehingga jumlah sampel pada akhir penelitian ini adalah sebanyak 61 sampel.

Gambaran karakteristik responden dan juga hubungan masing-masing variabel dalam penelitian dapat diamati pada tabel 1. Secara umum mayoritas responden memiliki jenis kelamin perempuan, sebanyak

TABEL 1
Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel penelitian		Kualitas Hidup Buruk	Kualitas Hidup Sedang	Rasio Prevalensi	95% CI	Fisher Eksak (p)
Faktor Fisik						
Jenis Kelamin	Laki-Laki	2	15	1,035	0,182 – 5,953	0,637
	Perempuan	5	39			
Lama Sakit	>1 Tahun	6	33	3,385	0,429 – 33,999	0,2
	<1 Tahun	1	21			
Tingkat Nyeri	Nyeri Berat (VAS ≥ 7)	6	13	13,263	2,082 – 171,982	0,003*
	Nyeri Ringan - Sedang (VAS <7)	1	41			
Derajat Radiologi	Derajat I–II	0	5	0	1,012 – 1,200	0,532
	Derajat III–IV	7	49			
Penyakit Komorbid						
Hipertensi	Terdapat Riwayat Hipertensi	4	23	1.679	0,366 – 8,833	0,37
	Tidak Terdapat Riwayat Hipertensi	3	31			
Diabetes	Terdapat Riwayat Diabetes	2	16	0,956	0,167 – 5,417	0,663
	Tidak Terdapat Riwayat Diabetes	5	38			
Faktor Psikis						
Fungsi Keluarga	Disfungsi (APGAR <7)	3	5	4,969	1,268 – 42,599	0,042*
	Fungsional (APGAR ≥ 7)	4	49			

*Berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan Kualitas Hidup

TABEL 2
Hasil Analisis Multivariat

Variabel	Analisis Multivariat		
	Uji Regresi Logistik (<i>p</i>)	Rasio Prevalensi	95% CI
Lama Sakit	0,550	2,089	0,186 – 23,424
Tingkat Nyeri	0,022	14,100	1,471 – 135,154
Fungsi Keluarga	0,247	3,390	0,429 – 26,772

72,1%, dengan keluhan nyeri ringan-sedang dan lama sakit yang diderita lebih dari 1 tahun (67,2% dan 63,9%). Sebanyak 91,8% responden memiliki derajat radiologis pada sebagian besar responden berada pada derajat III-IV. Pada penyakit komorbid, sebanyak 55,7% responden tidak memiliki riwayat hipertensi dan 70,5% responden tidak memiliki riwayat penyakit diabetes. Fungsi keluarga yang baik dengan nilai APGAR ≥ 7 didapatkan pada mayoritas responden sebesar 86,9%. Status kualitas hidup yang didapatkan pada 8,5% lansia adalah sedang, dengan 11,5% lansia memiliki kualitas hidup buruk. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya lansia dengan kualitas hidup baik.

Pada analisis faktor fisik, hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat nyeri dengan kualitas hidup lansia dengan osteoartritis ($p=0,003$), sedangkan hubungan yang tidak signifikan didapatkan pada variabel jenis kelamin ($p=0,637$), lama sakit ($p=0,200$), dan pengukuran derajat radiologi ($p=0,532$). Pada analisis riwayat penyakit komorbid, didapatkan adanya hubungan yang tidak signifikan antara riwayat penyakit hipertensi dan diabetes terhadap tingkat kualitas hidup lansia ($p=0,37$ dan $p=0,663$). Berdasarkan analisis faktor psikis yang dinilai melalui dari fungsi keluarga, didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara skor *family* APGAR dengan tingkat kualitas hidup lansia ($p=0,042$).

Tabel 2 menunjukkan analisis faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup lansia dengan OA lutut. Pada analisis multivariat didapatkan faktor dominan yang mempengaruhi kualitas hidup lansia adalah tingkat nyeri ($p=0,024$). Faktor psikis yang dinilai melalui fungsi keluarga diketahui tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas hidup lansia dengan OA lutut ($p=0,211$). Pada penelitian ini didapatkan bahwa lansia dengan keluhan tingkat nyeri yang buruk berisiko 14,1 kali lebih besar untuk mengalami perburukan kualitas hidup dibandingkan lansia dengan keluhan tingkat nyeri ringan-sedang.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata usia responden penelitian $67,38 \pm 5,68$ tahun. Hal ini sesuai

dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan sebagian besar pasien OA lutut merupakan lansia akhir dan manula.¹¹ Jenis kelamin mayoritas responden pada penelitian ini adalah wanita, yakni sebanyak 72,1%. Penelitian lainnya juga menunjukkan prevalensi OA lutut lebih sering terjadi pada wanita, dimana penelitian yang dilakukan pada pasien pre-lansia dan lansia juga menyebutkan bahwa wanita 81,8% lebih banyak menderita OA dibandingkan pria.^{12,13} Lama sakit yang diderita oleh sebagian besar responden adalah >1 tahun, yakni 63,9%. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan sebanyak 87% responden memiliki lama sakit osteoartritis >1 tahun.¹⁴

Pada aspek faktor fisik, hasil penelitian menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara variabel jenis kelamin ($p=0,637$) dan lama sakit ($p=0,2$) terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoartritis. Pada masa pandemi Covid-19 terjadi penurunan kunjungan terapi lansia pada poli rehab medik dengan jumlah total kunjungan pasien laki-laki yang lebih rendah dibandingkan pasien wanita. Hal ini dimungkinkan dapat mempengaruhi hubungan jenis kelamin terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoartritis. Pada lansia dengan osteoartritis, kualitas hidup yang lebih baik dapat diraih apabila lansia tersebut bisa tetap merasa berguna pada masa tuanya. Hal ini dipengaruhi oleh kemampuan lansia dalam menerima dan menyesuaikan diri terhadap perubahan yang terjadi serta dukungan dan perilaku positif diberikan oleh lingkungan di sekitarnya.¹⁵ Pada penilaian domain Kesejahteraan Psikologis dan Emosi kuesioner OPQOL, didapatkan sebanyak 81,96% responden menyatakan bahwa dirinya menerima kehidupan apa adanya dan berusaha melakukan yang terbaik. Berdasarkan hasil anamnesis, mayoritas responden penelitian menyatakan bahwa dengan melakukan terapi secara rutin, pasien dapat merasakan nyeri yang dialaminya cenderung lebih membaik. Pasien osteoartritis dengan lama penyakit kronis juga cenderung lebih terbiasa untuk melakukan perilaku yang bertujuan menghindari timbulnya rasa nyeri, seperti menghindari jalanan curam, menaiki tangga secara perlahan, membatasi jarak dalam berjalan, serta melakukan kunjungan fisioterapi secara rutin.

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan

yang signifikan antara tingkat nyeri terhadap status kualitas hidup lansia dengan osteoartritis. Pengukuran tingkat nyeri pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *visual scale analog* yang kemudian dikelompokkan menjadi nyeri ringan-sedang dan nyeri berat. Nyeri yang dikeluhkan oleh sebagian besar responden adalah nyeri ringan-sedang, sebanyak 67,2%, sedangkan kualitas nyeri berat dikeluhkan oleh 32,8% responden. Lansia dengan tingkat nyeri yang berat, berisiko untuk mengalami perburukan kualitas hidup 13 kali lebih besar dibandingkan lansia yang mengeluhkan nyeri ringan-sedang ($p=0,003$). Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyebutkan sebanyak 10% dan 51% lansia dengan OA mengeluhkan nyeri ringan dan sedang, sedangkan 39% responden mengeluhkan tingkat nyeri yang berat.¹⁴ Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada 85 pasien OA menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat nyeri dan kualitas hidup pada komponen nyeri tubuh dan vitalitas ($p=0,000$ dan $0,005$).¹⁴ Proses degeneratif pada osteoartritis dapat menyebabkan terjadinya reaksi peradangan, penipisan lapisan kartilago sendi, serta pembentukan kista subkondral dan osteofit. Reaksi peradangan tersebut dapat memicu terjadinya pembengkakan sendi, peregangan ligament, serta penebalan kapsul dan membran sinovial sehingga menyebabkan deformitas dan ketidakstabilan sendi. Efusi sinovial dengan difuse atrofi dan spasme otot juga dapat terjadi pada osteoartritis sehingga berakibat pada pelemahan jaringan otot di sekitar sendi yang kemudian berpengaruh pada timbulnya rasa nyeri.^{7,16}

Derajat radiologis III-IV KL didapatkan pada 91,8% lansia dengan osteoartritis. Beberapa penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa klasifikasi radiologik OA yang paling banyak ditemukan pada lansia dengan OA adalah klasifikasi derajat III dan IV KL.^{14,17} Pada penilaian derajat radiologi juga didapatkan adanya hubungan yang tidak signifikan terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoartritis ($p=0,532$). Meskipun tidak signifikan secara statistik, hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vaquero *et al.* yang menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara klasifikasi hasil radiologi terhadap kualitas hidup.¹⁸

Riwayat hipertensi dan diabetes tidak ditemukan pada mayoritas responden penelitian ini. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa status hipertensi ditemukan pada 33,3% pasien dengan osteoartritis dimana hanya sejumlah 9,9% di antaranya adalah lansia.⁹ Penelitian lainnya yang dilakukan pada penderita OA lutut di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado mendapatkan sebanyak 70,4% responden tidak memiliki riwayat diabetes melitus.¹² Pada penelitian ini analisis hubungan riwayat penyakit komorbid hipertensi dan diabetes terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoartritis menunjukkan hubungan yang tidak

signifikan. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa obesitas dan penyakit kronis lainnya seperti hipertensi dan diabetes pada lansia dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular dan metabolik sehingga dapat mempengaruhi penurunan kualitas hidup (HRQoL).¹⁹ Meskipun tidak sesuai dengan teori, hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lainnya yang dilakukan oleh Makdessi *et al.* yang menyebutkan hipertensi dan diabetes melitus tidak berhubungan secara signifikan terhadap kualitas hidup KOOS-QoL serta perburukan rasa nyeri.²⁰

Mayoritas lansia mempunyai fungsi keluarga sehat dengan nilai APGAR ≥ 7 , sebesar 86,9% responden. Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan sebanyak 58,8% lansia dengan osteoartritis memiliki fungsi keluarga yang sehat atau keluarga fungsional. Hubungan yang signifikan didapatkan pada penilaian *family* APGAR terhadap kualitas hidup, dimana lansia dengan fungsi keluarga yang buruk atau disfungsi berisiko untuk memiliki perburukan kualitas hidup 4,97 kali lebih besar dibandingkan lansia dengan osteoartritis yang memiliki fungsi keluarga yang baik. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang juga menyebutkan bahwa keluarga yang disfungsi memiliki pengaruh yang signifikan dalam menurunkan kualitas hidup pasien dengan osteoartritis.²¹ Hal ini dikarenakan keluarga merupakan bagian dari lingkungan memiliki peran penting dalam perawatan hidup lansia sehari-hari, sehingga penurunan pada fungsi keluarga dapat ikut berakibat pada penurunan kualitas hidup lansia.^{15,22} Dukungan yang diberikan oleh keluarga dapat juga berpengaruh terhadap kualitas hidup lansia, lansia dengan fungsi keluarga yang sehat mempunyai kualitas hidup yang baik dibandingkan lansia dengan fungsi keluarga yang buruk atau disfungsi.²²

Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa faktor dominan yang berhubungan terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoartritis lutut adalah faktor kesehatan fisik yang dinilai dari tingkat nyeri dengan nilai $p=0,022$ ($p < 0,05$) dan nilai Rasio Prevalensi sebesar 14,1 (RP>1). Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyebutkan faktor kesehatan fisik merupakan faktor dominan yang berhubungan terhadap kualitas hidup lanjut usia di Kelurahan Tarok Dipo Wilayah Kerja Puskesmas Guguk Panjang Bukittinggi.¹⁵ Tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah merupakan salah satu faktor utama yang mempengaruhi penurunan kualitas hidup lansia dengan osteoartritis.²¹ Lansia dengan kesehatan fisik yang baik berpeluang lebih besar untuk menjalani masa tuanya dengan baik sehingga ketidaksiapan lansia dalam menghadapi perubahan fisik yang terjadi menjelang usia lanjut dapat berakibat pada pencapaian tingkat kualitas hidup yang lebih rendah.¹⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan faktor fisik yang dinilai melalui tingkat nyeri berhubungan secara

signifikan terhadap kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis lutut. Faktor psikis yang dinilai melalui fungsi keluarga serta faktor penyakit komorbid hipertensi dan diabetes tidak berhubungan secara signifikan terhadap kualitas hidup lansia penderita osteoarthritis. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dapat menjelaskan pengaruh masing-masing faktor terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoarthritis. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan analisis lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian program terapi rawat jalan terhadap kualitas hidup lansia dengan osteoarthritis. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan penilaian besarnya pengaruh dan mengikutsertakan variabel pemberian terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Lanjut Usia (LANSIA) di Indonesia. InfoDATIN. 2016;10(16):63-4.
2. Nagai T, Tsurusaki M, Horaguchi T, Uei H. Verification of psychological factors related to health-related quality of life in elderly knee osteoarthritis: A prospective cohort study. *J Orthop Sci.* 2020;1-13.
3. Kiadaliri AA, Lamm CJ, Verdier MG De, Engström G, Turkiewicz A, Lohmander LS, *et al.* Association of knee pain and different definitions of knee osteoarthritis with health-related quality of life: a population-based cohort study in southern Sweden. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;1-7.
4. Abbott JH, Usiskin IM, Wilson R, Hansen P, Losina E. The quality-of-life burden of knee osteoarthritis in New Zealand adults: A model-based evaluation. *PLoS One.* 2017;12(10):1-12.
5. Spitaels D, Mamouris P, Vaes B, Smeets M, Luyten F, Hermens R, *et al.* Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: a registry-based study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e031734.
6. Aşkın A, Özkan A, Tosun A, Demirdal ÜS, İsnac F. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(3):152-8.
7. Fang W, Huang G, Chang H, Chen C, Kang C, Wang C, *et al.* Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis. *BMJ Open.* 2015;5:1-8.
8. Törmälehto S, Mononen ME, Aarnio E, Arokoski JPA, Korhonen RK. Health-related quality of life in relation to symptomatic and radiographic definitions of knee osteoarthritis: data from Osteoarthritis Initiative (OAI) 4-year follow-up study. 2018;1-12.
9. Sekeon SA., Kalesaran AFC, Kandou GD. The association between hypertension and quality of life among elderly: A population based comparison study with general population in Tomohon, Indonesia. *Glob J Med Public Heal.* 2017;6(6):2277.
10. Nguyen HTT, Moir MPI, Nguyen TX, Vu AP, Luong LH, Nguyen TN, *et al.* Health-related quality of life in elderly diabetic outpatients in Vietnam. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1347-54.
11. Agung AP, Priambodo A, Julianti HP. Perbedaan Jenis Total Knee Athroplasty Terhadap Derajat Fungsional Lutut dan Kualitas Hidup Pasien Osteoarthritis Lutut. *J Kedokt Diponegoro.* 2017;6(1):1-11.
12. Soeryadi A, Gessal J, Sengkey LS. Gambaran Faktor Risiko Penderita Osteoarthritis Lutut di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. 2017;23.
13. Tarigan GJ, Rante SDT, Pakan PD. Hubungan Intensitas Nyeri Dengan Kualitas Hidup Pasien Osteoarthritis Lutut. *Cendana Med Journa.* 2019;17(3):267-72.
14. Afina SN, Yuniarti L, Masria S, Rathomi HS, Dharmmika S. Hubungan Derajat Nyeri dan Klasifikasi Radiologik dengan Kualitas Hidup Pasien Osteoarthritis Lutut Radiographic Classification with Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patient. *J Integr Kesehat Sains.* 2019;1(2):91-6.
15. Hayulita S, Bahasa A, Sari AN. Faktor Dominan yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Lansia. *Afiah.* 2018;5(2):42-6.
16. Ismaningsih, Iit S. Penatalaksanaan Fisioterapi pada Kasus Osteoarthritis Genue Bilateral dengan Intervensi Neuromuskuler Taping dan Strengthening Exercise untuk Meningkatkan Kapasitas Fungsional. *J Ilm Fisioter.* 2018;1:38-46.
17. Özden F, Karaman ÖN, Tuğay N, Kiliç CY, Kiliç RM, Tuğay BU. The relationship of radiographic findings with pain, function, and quality of life in patients with knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11:S512-7.
18. Hernández-Vaquero D, Fernández-Carreira JM. Relationship between radiological grading and clinical status in knee osteoarthritis: a multicentric study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13.
19. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Hajian-Tilaki A. Solitary and combined negative influences of diabetes, obesity and hypertension on health-related quality of life of elderly individuals: A population-based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2016;10(2):S37-42.
20. Makdessi M, Barton C, Goro P, Dundules K, Francis M, Crossley KM, *et al.* Do comorbidities impact on quality of life and pain in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthr Cartil.* 2020;28(2020):S356.
21. Verges J, Vitaloni M, Bibas M, Sciortino R, Quintero M, Monfort J, *et al.* Global oa management begins with quality of life assessment in knee oa patients: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(2019):S229-30.
22. Indrayani I, Sudarto R. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Lansia di Desa Cipasung Kabupaten Kuningan. *J Kesehat Reproduksi.* 2018;9(1):69-78.



Original Article

Pengaruh Senam 'Permata-Ku' terhadap Perbaikan Skor OSDI pada Penderita *Computer Vision Syndrome*

Fuadah Uyun¹, Fifin Luthfia Rahmi², Arnila Novitasari Saubig², Hari Peni Julianti³

¹Program S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.543>

Diajukan: 23 Desember 2020

Diterima: 07 April 2021

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Fuadah Uyun
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

fuadahuyun@gmail.com

Latar belakang : *Computer Vision Syndrome* (CVS) merupakan kumpulan masalah pada mata dan penglihatan akibat dari penggunaan komputer, telepon seluler, tablet, dan *e-reader* yang berkepanjangan. *Dry eye* (mata kering) merupakan salah satu gejala pada CVS. Pada penelitian ini diperkenalkan senam 'PERMATA-KU' (Pelihara Mata – Kendorkan Bahu) sebagai senam tambahan untuk mengurangi gejala *dry eye* pada CVS. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbaikan skor OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) sebelum dan setelah senam "PERMATA-KU" pada CVS.

Metode : Jenis penelitian adalah penelitian eksperimen kuasi dengan *Pre-Post with Control Design*. Subjek penelitian adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP yang mengalami CVS dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol secara acak. Kelompok perlakuan diberikan intervensi edukasi ergonomis penggunaan komputer dan senam PERMATA-KU selama 14 hari. Kelompok kontrol diberikan intervensi edukasi ergonomis penggunaan komputer. Skor OSDI diukur sebelum dan setelah intervensi menggunakan kuesioner *Ocular Surface Disease Index*.

Hasil : Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 32 mahasiswa, dibagi secara acak 16 siswa dalam kelompok perlakuan dan 16 mahasiswa sebagai kelompok kontrol. Satu mahasiswa di kelompok kontrol dan satu mahasiswa di kelompok perlakuan dikeluarkan, oleh karena itu hanya 30 subjek yang menyelesaikan penelitian dan dianalisis. Skor OSDI setelah intervensi pada kelompok perlakuan meningkat secara signifikan dan lebih baik dengan penurunan nilai skor OSDI dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Skor OSDI setelah intervensi pada kelompok perlakuan mengalami penurunan signifikan ($p < 0,05$). Skor OSDI setelah intervensi pada kelompok perlakuan lebih baik daripada kelompok kontrol ($p < 0,05$). Perbaikan skor OSDI pada kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol tetapi tidak signifikan ($p = 0,595$).

Simpulan : Senam PERMATA-KU yang dilakukan selama 14 hari dapat memperbaiki skor OSDI pada *Computer Vision Syndrome*.

Kata kunci : *Computer Vision Syndrome* (CVS), *dry eye*, *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), Senam PERMATA-KU

Improvement of OsdI Score After 'Senam Permata-Ku' in Computer Vision Syndrome Subject

Abstract

Background : Computer Vision Syndrome (CVS) is a group of symptoms that affects the eye and vision due to prolonged use of computer, cellphone, tablet, and e-reader. Dry eye is one of the symptoms of CVS. However, the established eye exercises not always give satisfactory results. In this study we introduce 'senam PERMATA-KU' (Pelihara Mata – Kendorkan Bahu) as alternative exercise to reduce dry eye in CVS. The aims of this study was to reveal the improvement of OSDI (Ocular Surface Disease Index) score of CVS subject after doing "senam PERMATA-KU".

Methods : The design study of quasi experimental which isa Pre-test-Post-test with Control Design was done. The subjects consist of students of Medical Faculty of Diponegoro University who had CVS and met the inclusion and exclusion criteria that which randomly were divided into experimental group and control group. The experimental group were given an education about using computer ergonomically and 'senam PERMATA-KU' for 14 days. The control group were given an education about using computer ergonomically. OSDI score were measured before and after intervention by Ocular Surface Disease Index questionnaire.

Results : The subjects who fulfill the inclusion and exclusion criteria were 32 students, randomly divided 16 students in the experimental group and 16 students in the control group. One student in the control group and one student in the experimental group were dropped out, therefore only 30 subjects were finishing the study and being were analyzed. OSDI score after intervention in experimental group significantly improved and better by decreased of the value of OSDI score compare to control group ($p < 0.05$).

Conclusion : 'senam PERMATA-KU' for 14 days can improve OSDI score in Computer Vision Syndrome Students of Medical Faculty of Diponegoro University.

Keywords : Computer Vision Syndrome (CVS), Ocular Surface Disease Index (OSDI), dry eye, 'senam PERMATA-KU'

PENDAHULUAN

Computer Vision Syndrome (CVS) merupakan kumpulan masalah pada mata dan penglihatan sebagai akibat dari penggunaan komputer, telepon seluler, tablet, dan e-reader yang berkepanjangan.¹ Menurut Gowrisankaran dkk. 64–90% pengguna komputer mengalami CVS.² Dry eye (mata kering) merupakan salah satu gejala okuler CVS. Penelitian yang dilakukan oleh Maheshgaori R dkk. Menyimpulkan bahwa 38,86% penderita CVS mengeluhkan mata kering.³ Dry eye adalah kelainan multifaktorial pada air mata dan permukaan mata yang menimbulkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan, dan ketidakstabilan pelapis air mata.⁴ Keluhan mata kering muncul karena berkurangnya sekresi air mata dan peningkatan penguapan air mata akibat kebutuhan dalam memusatkan penglihatan pada monitor komputer. Pemakaian komputer dengan durasi yang lama menyebabkan kedipan yang tidak menyeluruh (*incomplete blinking*) dan penurunan jumlah kedipan per menit.⁵ Penelitian Joan K. dkk. Menyimpulkan bahwa semakin banyak jumlah kedipan yang tidak menyeluruh, semakin tinggi skor gejala dry eye.⁵ Ocular Surface Disease Index (OSDI) adalah skala untuk penilaian gejala yang berkaitan dengan dry eye dan pengaruhnya terhadap penglihatan.⁶ Penelitian yang dilakukan Patil dkk menunjukkan bahwa skor OSDI meningkat seiring dengan peningkatan durasi penggunaan komputer.⁷

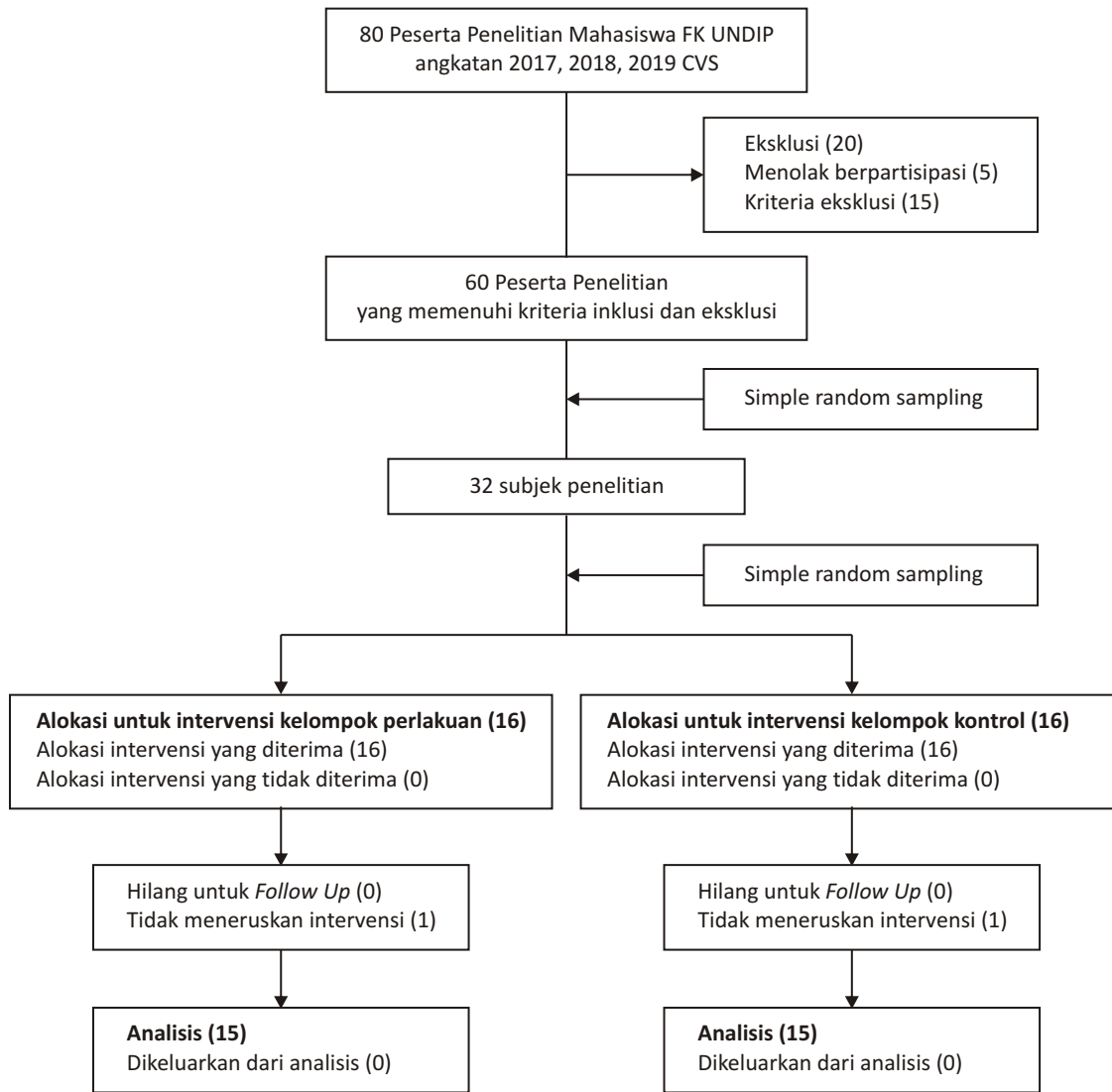
Computer Vision Syndrome berdampak negatif tidak hanya pada penglihatan dan muskuloskeletal

namun juga pada ekonomi, efektivitas, efisiensi serta produktivitas kerja.⁸ Penanganan dan pencegahan CVS menurut American Optometric Association adalah dengan metode 20-20-20 dan penyesuaian ergonomis (pencahayaannya ruang, jarak mata dengan komputer, posisi pandangan mata dengan komputer, dan perbaikan resolusi monitor).^{1,9} Latihan mata seperti *blinking exercise* diketahui dapat memperbaiki fungsi kelenjar lakrimalis.¹⁰

Penelitian sebelumnya telah membuktikan terdapat pengaruh senam mata terhadap perbaikan CVS namun belum dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh senam mata terhadap perbaikan gejala dry eye pada penderita CVS.¹¹ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh senam 'PERMATA-KU' terhadap perbaikan gejala dry eye pada penderita CVS. Senam 'PERMATA-KU' adalah terapi latihan yang berupa latihan berkedip, latihan fleksibilitas dan *endurance* pada mata, ekstremitas, punggung, leher, dan bahu. Latihan berkedip, latihan fleksibilitas dan *endurance* pada mata bertujuan untuk mengurangi gejala okuler CVS sedangkan latihan fleksibilitas dan *endurance* pada ekstremitas, punggung, leher, dan bahu bertujuan mengurangi gejala ekstraokuler CVS. Senam 'PERMATA-KU' dilakukan di tempat duduk sehingga mudah diterapkan dan tidak mengganggu pekerjaan.

METODE

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimen kuasi dengan *Pre-Post with Control Design*. Penelitian



Gambar 1. Diagram CONSORT

dilaksanakan di tempat tinggal masing-masing subjek penelitian pada bulan April-Juli 2020. Pengambilan sampel secara *simple random sampling* dengan tabel angka random yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP angkatan 2017, 2018, 2019 yang mengalami CVS dan bersedia mengikuti penelitian dan tidak mengikuti olahraga berat selain perlakuan selama penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita hipertensi, sedang menderita radang mata, memiliki keluhan pada telinga, gigi, menderita miopi tinggi, sedang menjalani pengobatan sistemik (seperti analgesik, antihistamin, antihipertensi, deongestan, antipiretik), dan sedang menggunakan lubrikan mata. Subjek penelitian dianggap *drop out* apabila tidak melakukan senam 3 kali selama berturut-turut.

Besar sampel penelitian untuk penelitian eksperimental dihitung berdasarkan rumus uji hipotesis terhadap rerata dua populasi independen. Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel, subjek penelitian minimal untuk masing-masing kelompok adalah 14, untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, subjek penelitian untuk masing-masing ditambah menjadi 16 orang per kelompok sehingga untuk kedua kelompok total subjek penelitian adalah 32 orang. Subjek penelitian yang berjumlah 32 orang dikelompokkan menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan tabel angka random. Pelaksanaan penelitian dapat dilihat dalam diagram CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) pada gambar 1.

Subjek penelitian yang bersedia mengikuti penelitian telah menyetujui *informed consent* yang diberikan sebelumnya. Subjek penelitian diberikan

intervensi edukasi ergonomis penggunaan komputer namun kelompok perlakuan diberikan tambahan intervensi senam PERMATA-KU. Subjek diberikan edukasi ergonomis penggunaan komputer dengan leaflet yang dibuat sesuai panduan Kemenkes RI. Senam PERMATA-KU berdurasi 8 menit 48 detik dengan gerakan berkedip, menutup mata, melirik ke kanan, ke kiri, ke atas, ke bawah, melirik ke kanan atas, kanan bawah, kiri atas, dan kiri bawah dan dilanjutkan dengan gerakan ekstraokuler yaitu menunduk, menengadahkan, tengok kanan, tengok kiri, memiringkan leher ke kanan dan kiri, memutar bahu ke depan dan ke belakang, fleksi punggung, menarik tangan ke atas, serta putar badan ke kanan dan ke kiri. Senam PERMATA-KU dilakukan setiap hari selama 14 hari berturut-turut di pagi hari. Pengukuran skor OSDI dilakukan sebelum dan setelah intervensi menggunakan kuesioner *Ocular Surface Disease Index* yang telah diterjemahkan dari penelitian sebelumnya.

Pengolahan dan analisis menggunakan program SPSS komputer. Data dilakukan uji normalitas distribusi data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Data berdistribusi normal bila $p > 0,05$. Analisis perbedaan skor OSDI sebelum dan setelah intervensi serta delta skor OSDI antar kelompok penelitian menggunakan uji *Mann*

Whitney. Analisis perbedaan skor OSDI sebelum dan setelah intervensi pada kelompok perlakuan menggunakan uji *Wilcoxon*. Analisis perbedaan skor OSDI sebelum dan setelah intervensi pada kelompok kontrol menggunakan uji *t-test* berpasangan. Nilai p dianggap bermakna bila $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian Kedokteran (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan Nomor 143/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020.

HASIL

Subjek penelitian berjumlah 32 orang dengan 16 orang pada kelompok perlakuan dan 16 orang pada kelompok kontrol. Namun, hanya 15 orang pada tiap kelompok yang menyelesaikan penelitian dan dianalisis. Satu orang pada kelompok kontrol dan satu orang pada kelompok perlakuan *drop out* karena tidak melanjutkan intervensi yang diberikan.

Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan data berupa karakteristik subjek penelitian dan skor OSDI sebelum dan setelah penelitian. Data tersebut disajikan dalam bentuk tabel yang dibagi menjadi 2 bagian. Tabel 1 menyajikan karakteristik subjek

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Kelompok	Kelompok Perlakuan		Kelompok Kontrol		Nilai p
	n	Rerata ± SD	n	Rerata ± SD	
Usia		19,33 ± 0,976		19,8 ± 0,941	0,777 ^β
Jenis Kelamin					0,705 ^β
Laki-laki	6		5		
Perempuan	9		10		
Rerata ± SD skor OSDI sebelum intervensi		23,33 ± 17,751		31,94 ± 17,933	0,494 ^μ

^βUji *Chi Square*, ^μUji *t test* tidak berpasangan

TABEL 2
Perbedaan skor OSDI (sebelum, sesudah dan delta) antara kelompok perlakuan dan kontrol

Rerata ± SB Skor OSDI	Kelompok		Nilai p
	Perlakuan (n=15)	Kontrol (n=15)	
Sebelum	23,33 ± 17,751	31,94 ± 17,933	0,116 [¶]
Sesudah	10,97 ± 7,653	26,67 ± 15,414	0,007*
p	0,008**	0,361**	
Delta	12,361 ± 17,79	5,27 ± 21,634	0,595*

*Uji *Mann-Whitney*, **Uji *Wilcoxon*, [¶]Uji *t* berpasangan

penelitian dan tabel 2 menyajikan perbedaan skor OSDI (sebelum, sesudah dan delta) antara kelompok penelitian.

Jenis kelamin subjek penelitian lebih banyak perempuan daripada laki-laki. Rerata usia kelompok perlakuan dan kelompok kontrol adalah 19 tahun. Hasil uji menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan secara bermakna usia, jenis kelamin, dan rerata skor OSDI sebelum intervensi antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p>0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin, skor OSDI sebelum intervensi antara kelompok perlakuan dan kontrol adalah homogen sehingga usia, jenis kelamin, skor OSDI tidak akan memengaruhi kelompok perlakuan dan kontrol.

Uji normalitas *Saphiro-Wilk* pada skor OSDI kelompok perlakuan menunjukkan distribusi data yang tidak normal ($p<0,05$) sehingga analisis menggunakan uji non-parametrik (Uji *Wilcoxon* dan Uji *Mann Whiney*). Pada kelompok kontrol menunjukkan distribusi data yang normal ($p>0,05$).

Hasil uji beda menunjukkan bahwa terdapat penurunan bermakna skor OSDI sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan ($p=0,008$) sedangkan pada kelompok kontrol tidak terdapat penurunan bermakna skor OSDI sebelum dan sesudah intervensi ($p=0,361$). Hasil penelitian menunjukkan perbedaan skor OSDI yang signifikan ($p=0,007$) sesudah intervensi antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Delta skor OSDI antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna namun rerata delta skor pada kelompok perlakuan lebih besar daripada kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan perbedaan bermakna skor OSDI sebelum intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (Tab.1). Skor OSDI sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna (Tab.2). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senam "PERMATAKU" secara statistik memberikan pengaruh bermakna terhadap skor OSDI. Senam "PERMATAKU" terdiri dari gerakan bola mata dan latihan berkedip yang dapat menurunkan gejala *dry eye*. Penelitian yang dilakukan Sang-Dol dkk menunjukkan bahwa *yogic eye exercise* yang terdiri dari gerakan berkedip, menutup mata, menggerakkan bola mata, dan latihan akomodasi dapat memperbaiki skor *eye fatigue* pada mahasiswa keperawatan.¹² Penelitian Intan dkk menunjukkan bahwa senam mata efektif terhadap penurunan gejala *Computer Vision Syndrome*.¹¹ Latihan berkedip menyebabkan penekanan kelenjar meibomian oleh otot Riolan saat berkedip sehingga menstimulasi sekresi lemak meibomian yang melumasi permukaan mata dan

menghambat penguapan.¹⁴ Stimulasi sekresi lemak meibomian ini akan mengurangi hiperosmolaritas pada lapisan air mata. Berkedip juga memungkinkan penyebaran lapisan lemak air mata merata di seluruh permukaan mata sehingga mengurangi gejala *dry eye*.¹⁴ Gerakan bola mata bertujuan untuk penguatan dan relaksasi otot-otot mata luar sehingga mengurangi kelelahan pada mata.^{12,15}

Pada kelompok kontrol skor OSDI sebelum dan setelah intervensi tidak terdapat perbedaan bermakna (Tab.2). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian edukasi mengenai ergonomik penggunaan komputer saja pada kelompok kontrol tidak memberikan pengaruh bermakna pada skor OSDI secara statistik. Keberhasilan dari edukasi sangat bergantung kepada kepatuhan individu dalam melaksanakannya sehingga kurang efektif dalam memperbaiki gejala *dry eye*.

Delta skor OSDI antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak ditemukan secara statistik perbedaan yang bermakna (Tab.2). Hasil ini dapat terjadi karena penurunan intensitas dan frekuensi penggunaan komputer oleh subjek penelitian pada kelompok kontrol sehingga terjadi perbaikan skor OSDI juga terjadi pada kelompok kontrol. Namun, rerata delta skor OSDI pada kelompok perlakuan lebih besar daripada kelompok kontrol. Hasil inimenunjukkan bahwa perbaikan skor OSDI lebih baik pada kelompok perlakuan yang diberikan edukasi ergonomis penggunaan komputer dan senam "PERMATAKU" daripada kelompok kontrol yang hanya diberikan edukasi ergonomik penggunaan komputer meskipun secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna (Tab.2) rerata skor OSDI sesudah intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian edukasi mengenai ergonomis penggunaan komputer dan senam "PERMATAKU" lebih efektif menurunkan skor OSDI daripada hanya pemberian edukasi mengenai ergonomis komputer. Penelitian Kim dkk menunjukkan penurunan skor *eye fatigue* lebih baik pada kelompok yoga dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p<0,001$). Gopinathan dkk melakukan penelitian efikasi Trataka Yoga Kriya dan *eye exercise* terhadap ametropia dan presbiopia. Hasil penelitiannya menunjukkan sebanyak 32,25% pasien mengalami perbaikan sedang pada kelompok *eye exercise* dan 21,87% pasien pada kelompok Trataka Yoga Kriya.¹⁶ Berbagai hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senam mata dapat memperbaiki beberapa keluhan pada mata. Keterbatasan penelitian ini adalah subjek penelitian tidak dilakukan wawancara mengenai lama waktu penggunaan komputer dan *gadget* dalam sehari yang merupakan variabel perancu sehingga tidak dapat dianalisis. Selain itu, pada penelitian ini seluruh subjek penelitian adalah penderita *Computer Vision Syndrome* namun tidak semuanya penderita *dry*

eye.

SIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan memberikan kesimpulan bahwa senam 'PERMATA-KU' dapat memperbaiki skor OSDI pada *Computer Vision Syndrome*. Skor OSDI setelah perlakuan pada kelompok perlakuan lebih kecil daripada kelompok kontrol pada CVS.

Penelitian lebih lanjut perlu menganalisis variabel perancu berupa lama waktu penggunaan komputer dan *gadget* dalam sehari. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui perbandingan efektifitas senam mata dengan penanganan *dry eye* yang lain terhadap perbaikan *dry eye*. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan melibatkan lebih banyak subjek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Computer Vision Syndrome [Internet]. [dikutip 28 Februari 2020]. Tersedia pada: <https://www.aoa.org/patients-and-public/caring-for-your-vision/protecting-your-vision/computer-vision-syndrome>
2. Gowrisankaran S, Sheedy JE. Computer vision syndrome: A review. *Work IOS Press*. 2015;52(2):303-14.
3. Maheshgaori R, Apte P, Bhavsar D, Bramhabhatt G, Bakre P. Computer vision syndrome: Are medical students exempted from it?. *Int J Ocular Oncol and Oculoplasty*. 2018;4(2):93-100.
4. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*. Juli 2017;15(3):269-75.
5. Portello JK, Rosenfield M, Chu CA. Blink Rate, Incomplete Blinks and Computer Vision Syndrome. *Optom Vis Sci [Internet]*. 2013;90(5). Tersedia pada: https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2013/05000/Blink_Rate_Incomplete_Blinks_and_Computer_Vision.11.aspx
6. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch Analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 7 November 2011;52(12):86305. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8027>
7. Patil SD, Trivedi HR, Parekh N V, Jethva JJ. Evaluation of dry eye in computer users. *Int J Community Med Public Health*. 2016;3(12):3403-7.
8. Akinbinu TR, Mashalla YJ. Impact of computer technology on health: Computer Vision Syndrome (CVS). *Acad Journals*. 2014;5(November):20-30.
9. Turgut B. Ocular Ergonomics for the Computer Vision Syndrome. *J Eye Vis*. 2018;1:1-2.
10. Murakami D. Blinking exercises can be used to decrease partial blinking and improve gland function and symptoms in patients with evaporative dry eye. *Am Acad Optom*. 2014;
11. Arisandi IP. Efektivitas Senam Mata Terhadap Computer Vision Syndrome (CVS). *JOMFKp*. 2018;5.
12. Kim S-D. Effects of yogic eye exercises on eye fatigue in undergraduate nursing students. *J Phys Ther Sci [Internet]*. 2016/06/28. Juni 2016;28(6):1813-5. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390422>
13. Desai R, Palekar T, Patel D, Rathi M, Joshi R, Shah A. Effects of yogic eye exercises for myopia among students. *J Dent Res Rev [Internet]*. 1 Februari 2020;7(5):69-71. Tersedia pada: <http://www.jdrr.org/article.asp?issn=2348-2915>
14. Wang MTM, Tien L, Han A, Lee JM, Kim D, Markoulli M, et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *Ocul Surf*. Oktober 2018;16(4):424-9.
15. Gupta S, Aparna S. Effect of yoga ocular exercises on eye fatigue. *Int J Yoga [Internet]*. 1 Januari 2020;13(1):76-9. Tersedia pada: <http://www.ijoy.org.in/article.asp?issn=0973-6131>
16. Gopinathan G, Dhiman KS, Manjusha R. A clinical study to evaluate the efficacy of Trataka Yoga Kriya and eye exercises (non-pharmacological methods) in the management of Timira (Ammetropia and Presbyopia). *An Int Quarterly Journal of Research in Ayurveda [Internet]*. 2012;33(4):543-6. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723673>



Original Article

The difference of physical fitness of short stature children with and without Channa striata extract (CSE) supplementation

Arif Faiza, Mohammad Syarofil Anam, Anindita Soetadji, Maria Mexitalia

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital, Semarang

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.544>

Accepted: December 23th, 2020

Approved: April 15th, 2021

Author Affiliation:

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine
Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital
Semarang

Author Correspondence:

Maria Mexitalia
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244,
Indonesia

Email Address:

dr.mexitalia@gmail.com

Background : Physical fitness is affected by aortic elasticity which is increased appropriately with insulin like growth factor-1 (IGF-1). Channa striata extract (CSE) supplementation increases arginine serum level and further increases IGF-1 level, endothelial dysfunction remodeling, and physical fitness. The current study aimed to explore the difference in physical fitness of short stature children with and without CSE supplementation.

Methods : This cross sectional study was conducted on 100 short stature children (male 58; female 42; CSE 50; placebo 50) aged 8–12 years in Brebes, Central Java Indonesia. Short stature was defined as the height/age Z score between -2 and -3 based on WHO 2007 growth chart standard. Physical fitness was measured by modified Harvard step test as stated as VO₂max, physical activity by physical activity record and stated as physical activity level (PAL). Data were analyzed by independent t-test and Pearson correlation.

Results : VO₂max level was higher in CSE 41.67 ± 6.967 ml/kg/minutes and placebo 41.16 ± 5.238 mL/kg/minutes, $p=0.682$. Hemoglobin level was higher in CSE than placebo (13.12 ± 0.932 ; 12.99 ± 0.878) g/dL; $p=0.5020$. All children revealed an active category on PAL. The results showed a significant relationship between PAL and physical fitness, hemoglobin and PAL on CSE ($p<0.05$), however there was no correlation between hemoglobin level and physical fitness.

Conclusion : In general, physical fitness in short stature children were categorized in the good category. There was no differences between hemoglobin level and PAL in both of groups. There was no difference between physical fitness in short stature children with CSE supplementation or placebo.

Keywords : physical fitness, short stature, physical activity, hemoglobin level

INTRODUCTION

Prevalence of short stature children is high around the world¹ and associated with inadequate nutrition, lack of micronutrients,² sociodemographic condition,³ limited access of healthcare services,⁴ parents with low formal education⁵ and exposure to pesticides.⁶ Global prevalence decreased from an estimated 40% in 1990 to 25% in 2013 except for Africa and Indonesia.⁷ Riset kesehatan dasar (Riskesdas) data in 2013 showed increasing prevalence of 36.8% in 2007 to 37.2%, while the prevalence of children aged 5 to 12 year was 30.7%.⁸ Children with short stature suffer from both short-term and long term consequences. Short-term consequences are associated with high mortality, morbidity and disability. Whilst long-term consequences are decreased adult height, low intellectual ability, economical hardships, low reproductivity, risk of metabolic and cardiovascular diseases.⁹

Short stature is a condition in which the height-for-age z-scores (HAZ) of a child is below -2 SD according to World Health Organization (WHO) 2007 criteria regardless of the causes.¹⁰ Short stature is associated with insuline growth factor-1 (IGF-1) level.¹¹ IGF-1 plays an important role in child growth and vascular functions.¹² IGF-1 blood level is affected by food intake,¹³ particularly by proteins and minerals intake.¹⁴ The preceding study by Soetadji A *et al* to 50 children aged 9–12 year at elementary school around Brebes region found 28% (14/50) children were having short stature with lower IGF-1 serum level compared to normal children (normal children 112.08 ng/mL vs short stature 82.42 ng/mL).¹⁵ One of best amino acid, fatty acid and micronutrients sources is snakehead fish (*Channa striata*). *Channa Striata* Extract (CSE) is known to contain high proteins, albumin, fats, amino acid, vitamins and minerals.¹⁶ Dried CSE incapsules contain 500 mg of CSE/capsule, consists of proteins, fats, amino acid (mainly glutamate which is around 15 g/100g), vitamins and minerals.^{17,18} CSE supplementation is expected to increase IGF-1 and arginin blood level which plays critical role in vascular functions by inducing aortic elasticity. Physical fitness is associated with aortic elasticity and aortic intima-media thickness in adolescents.¹⁹ There are some tests to assess physical fitness including Harvard Step Test (HST). Harvard step test is a test to assess Physical fitness by taking steps up and down on a platform in particular rate.²⁰ According to WHO, in assessing cardiorespiratory endurance, VO_{2max} or maximum oxygen consumption is one of good indicators which can be estimated by direct or indirect methods.²¹

This study is part of Anindita Soetadji research entitled "The Role of *Channa Striata* Extracts Supplementation on Arterial Functions of Short Stature Children: A Study of Insuline Growth Factor-1 (IGF-1), Arginin/ Arginin Dimetil Asimetris Ratio (ADMA) Blood

Level." At the end of the study, an assessment was conducted to analyze cardiovascular fitness using HST methods on children who had short stature with and without CSE supplementation by considering confounding factors including Hemoglobin level (Hb) and child physical activity level.

METHODS

This study is an observational-analytical study with cross sectional design in children who have short stature aged 8 to 12 year after CSE supplementation or placebo for 6 months in Brebes region, Central Java. We excluded children who were obese (BMI for age >3 SD), underweight (BMI for age < -3 SD) and children with congenital disease. Minimum sample of 80 subjects was calculated by using formula for sample size calculation for comparison between two groups. Subjects were selected using consecutive sampling technique. Short stature refers to condition in which the height-for-age z-scores (HAZ) of a child is below -2 SD according to World Health Organization (WHO) 2007 growth chart standard. We assessed physical fitness by using modified version of Harvard step test(HST) methods to evaluate VO_{2max} (mL/kg/minute) as one of the indicator. The platform used when conducting HST was at a height of about 25 cm. Steps rate were divided into 3 steps. On the first step the subjects stepped up and down at a rate of 15 steps per minute, followed by 3 minutes rest on completion of the test. During the second step the subjects stepped up and down at a rate of 22.5 steps per minute for 3 minutes followed by 3 minutes rest. At the end of the steps the subjects stepped up and down at a rate of 30 steps per minute for 3 minutes followed by rest on the end of the test. The test is terminated after the subject was exhausted and could not maintain the stepping rate. Heartbeat was measured for 15 seconds using pulse oxymeter FOX-1 Elitech after 5 seconds at the end of each step. The VO_{2max} was calculated using following equation:

$$VO_2 = (0.2 \times \text{total steps}) + (2.4 \times \text{height of the platform} \times \text{total steps}) + 3.5$$

$$HR_{max} = 220 - \text{age}$$

$VO_{2max} = (VO_2 \times HR_{max}) / HR_{exercised}$ measured Physical activity by 7 days physical activity record and stated as physical activity level. Data was analyzed using independent t-test and Pearson correlation. Written consent were obtained from the parents. This study was approved by Ethics Committee Faculty of Medicine of Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital, Semarang No. 557/EC/FK-RSDK/2016.

RESULTS

Observational-analytical study with cross sectional design was conducted in Brebes region on May 2016 to children with short stature aged 8 to 12 year who were

TABLE 1
Characteristics of the subjects

Variable		CSE (n=50)	Placebo (n=50)
Gender	Male	28	30
	Female	22	20
Age (year)	Mean (SD)	10.08 (0.877)	9.92 (0.829)
	Min – Max	8 – 12	8 – 11
HAZ (SD)	Mean (SD)	-2.44 (0.313)	-2.45 (0.260)
	Min – Max	-2.99 – -2.01	-2.98 – -2.01
BMI for age (SD)	Mean (SD)	-1.27 (0.962)	-1.29 (0.821)
	Min – Max	-2.97 – 1.57	-2.96 – 0.42

TABLE 2
Comparison tests of VO_{2max} , hemoglobin and physical activity level on SG and PG

Variable		CSE (n=50)	Placebo (n=50)	<i>p</i>
VO_{2max} (mL/kg/minute)	Male	41.67 (6,.67)	41.16 (5.238)	0.682
	Median (min – max)	41.30 (31.6 – 62.8)	40.65 (31.2 – 54.5)	
Hb (g/dL)	Mean (SD)	13.12 (0.932)	12.99 (0.878)	0.502
	Median (min – max)	13.40 (10.90 – 14.60)	13.00 (11.10 – 15.10)	
Physical activity level	Mean (SD)	1.76 (0.140)	1.78 (0.097)	0.245
	Median (min – max)	1.77 (1.32–2.11)	1.79 (1.54 – 2.02)	

TABLE 3
Correlations among VO_{2max} , Hb and physical activity level

Parameter	CSE (n=50)		Placebo (n=50)		Total n=100	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Hb level and VO_{2max}	-0.149	0.303	-0.051	0.724	-0.104	0.301
Physical activity level and VO_{2max}	0.316*	0.025	0.091	0.528	0.171	0.089
Hb and Physical activity level	-0.28*	0.049	0.058	0.688	-0.152	0.132

*Pearson correlation

treated with CSE supplementation or placebo for 6 months period at four elementary school in Bulakamba, Brebes region, Central Java. This study was conducted to 100 children with short stature who were already treated with CSE supplementation or placebo every day for 6 months using randomized double blind technique. Characteristics of the subjects is presented in Table 1.

VO_{2max} , hemoglobin and physical activity level were assessed. Independent t-test was used to compare both groups, the result is presented in Table 2.

This study analyzed correlation among variables of VO_{2max} , hemoglobin and physical activity level using Pearson correlation. The analysis revealed weak positive correlation between physical activity level and VO_{2max} ;

and weak negative correlation between Hb level and physical activity level on Supplementation group, which is presented in Table 3.

DISCUSSION

The findings of this study revealed no significant difference was found on both groups ($p = 0,682$). VO_{2max} of both groups were classified as good physical fitness.²² Short stature is known to be associated with low IGF-1 level.¹¹ IGF-1 level in blood is affected by food intake particularly proteins and minerals.¹⁴ IGF-1 level can be raised by increasing protein consumption.²³ In this study, we expected increased level of IGF-1 in children who received CSE supplementation every day for 6 months period. CSE is one of the best source of amino acid, fatty acid and micronutrient. This study did not assess IGF-1 level. CSE supplementation was expected to raise IGF-1 level that will furthermore increase aortic elasticity and improve vascular function. Reports of a randomized control trial (RCT) study by Pahkala *et al* to 916 adolescent aged 17 year revealed physical fitness was associated with aortic elasticity and thickness of intima-media layer.¹⁹ Physical fitness is affected by aortic elasticity as well as nutritional status, hemoglobin level and child physical activity.

We used modified version of Harvard step test to assess physical fitness in this study by using a platform at a height of 25 cm we expected would fit the subjects with short stature aged 8 to 12 year. The height of the platform is in the range of staircase height/bench height which is around 6–20 inches.²⁰ This modification is different from Harvard step test conducted by Mexitalia M *et al* that assessed body composition correlation with physical fitness by using Harvard step test and 20m shuttle run test in obese children. The subjects of the study were children of elementary school age with normal stature and the platform used is at the height of 30 cm.²⁴ The subjects of this study were children at elementary school aged 8–12 year who can perform Harvard step test cooperatively.

This study revealed higher hemoglobin level on CSE supplementation group compared to placebo group (13.12 ± 0.932 vs 12.99 ± 0.878 g/dL) but no significant difference was found ($p=0.502$). Whereas physical activity level on both groups showed no significant difference (1.76 ± 0.140 vs 1.78 ± 0.097 ; $p = 0.245$). A cross-sectional study conducted to 69 elementary school children in Bulang, in South-west China reported by Yap P *et al* found that children with short stature who were infected with *T. trichiura* had low level of Hb as well as low level of VO_{2max} compared to normal children.²⁵ The study used 20 m shuttle run test instead of step test to assess VO_{2max} . A cross sectional study by Malina RM *et al* conducted to 688 children aged 6 to 13 year, revealed physical fitness of normal children and short children

showed no difference in run distant range.²⁶ Whereas Armstrong MEG *et al* investigated the association of anthropometric status of 10285 children aged 6 to 13 year in South Africa with verifying socioeconomic status, revealed that children with short stature had poorer physical fitness compared to normal children ($p < 0.001$).²⁷ Physical fitness was assessed using standing jump, sit-ups, shuttle run, and ball throw. Prista A *et al* investigation in Mozambique to 2316 children aged 6 to 18 year found physical fitness was poorer in boys with short stature compared to normal children, they used curl up and standing long jump methods.²⁸ Nhantumbo L *et al* investigation to 797 children aged 6 to 17 year in Calanga, a countryside community in Mozambique, revealed physical fitness in children with short stature assessed using standing long jump, handgrip and 1-mile run were lower compared to normal children. Whereas in malnourished group, physical fitness was poorer compared to normal children which was assessed using handgrip method (in boys), standing long jump, handgrip and 1-mile run, and 10 x 5 m run (in girls).²⁹ Compared with this study, we didn't find the differences physical fitness because only involved short stature children.

This study analyzed correlations among variables: hemoglobin level, VO_{2max} , and physical activity level. There was positive correlation between physical activity level and physical fitness in supplementation group with $r = 0.316$ ($p < 0.05$); and negative correlation between hemoglobin level and physical activity level on supplementation group with $r = -0.280$ ($p < 0.05$). No significant correlation between hemoglobin level and VO_{2max} on both groups, physical activity level and VO_{2max} on placebo group, and between hemoglobin level and physical activity level on placebo group. This finding revealed CSE supplementation did not affect hemoglobin level, physical activity level and VO_{2max} . The findings on supplementation group in this study was consistent with the findings of Moselakgomo VK *et al* investigation to 1361 children aged 9 to 12 year in South Africa, showing that children with low physical fitness was associated with low physical activity.³⁰ Denker M *et al* reported positive correlation between daily physical activity of children aged 7.9 to 11.1 year assessed using accelerometer with $r=0.23$ $p < 0.05$.³¹ The correlations of the variables on placebo groups was consistent with the findings of Cruz C *et al* investigation in 131 healthy children aged 14 to 18 year in Portugal, which revealed no correlation between physical fitness, physical activity level and BMI. The study presented physical activity level and physical fitness in categorical scale data.³² The correlation between hemoglobin level and physical activity level in this study was consistent with the findings of Hida A *et al* investigation conducted to 169 high school students in Japan that found positive correlation between hemoglobin and body weight, BMI,

obesity level, body fat index, and lean body mass; they also found negative correlation to physical activity level. The study showed weak positive correlation between hemoglobin and BMI; and weak negative correlation to physical activity level. High physical activity level and low BMI might decrease hemoglobin level. Hida A *et al* revealed hemoglobin level measurement using non-invasive vascular monitor and physical activity level by assessing 24-hour activity.³³ Berntsen S *et al* conducted a cross sectional study to 2537 children age 9 to 10 year to figure out correlation between physical activity level and lung functional capacity. The study revealed higher lung functional capacity in children aged 9 to 10 year with high physical activity level.³⁴ The study did not explore the causality between lung functional capacity and physical activity level. Rowland T *et al* investigated 39 healthy boys aged 12 year and revealed VO_{2max} was found higher in children with high physical activity level compared to children with low activity level (166 ± 9 mL/kg/minute; 127 ± 11 mL/kg/minute) and maximal stroke index assessed using echocardiography was associated with VO_{2max} ($r = 0.52, p < 0.05$).³⁵ The study used cycling test method to assess VO_{2max} .

This study has several limitations. Our data lacked on information of classification short stature and dietary intake of the subjects. We did not conduct echocardiography to assess aortic elasticity and maximal stroke index associated with VO_{2max} .

CONCLUSION

Physical fitness of children who have short stature administered by CSE supplementation as well as placebo are categorized as good. No difference found on physical fitness assessed by using Harvard step test, hemoglobin level and physical activity level in short stature children with and without CSE supplementation.

DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare in relation to the study.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank to the Indonesian Pediatric Society for IDAI Research Grants 2016, for the teachers, parents and their children who participated in this study.

REFERENCES

- deOnis M, Blossner M, Borghi E. Prevalence and trends of stunting among pre-school children, 1990–2020. *Public Health Nutr.* 2011;1:1–7.
- Ferrari FBM. Impact of micronutrient deficiencies on growth: the stunting syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2002;46 (suppl 1):8–17.
- Mushtaq MU, Gull S, Khurshid U, Shahid U, Shad MA, Siddiqui AM. Prevalence and sociodemographic correlates of stunting and thinness among Pakistani primary school children. *BMC Public Health.* 2011;11:790.
- Martorell R, Young M. Patterns of stunting and wasting: potential explanatory factors. *Adv Nutr.* 2012;3:227–33.
- Semba RD, Pee Sd, Sun K, Sari M, Akhter N, Bloem MW. Effect of parental formal education on risk of child stunting in Indonesia and Bangladesh: a cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371:322–8.
- Burns J, Williams P, Sergeev O, Korrick S, Lee M, Revich B, *et al.* Serum concentrations of organochlorine pesticides and growth among Russians Boys. *Environ Health Perspect.* 2012;120:303–8.
- deOnis M and Branca F. Childhood stunting: a global perspective. *Matern Child Nutr.* 2016;12: 12–26.
- Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI tahun 2013.
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, *et al.* Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;5–22.
- World Health Organization. MDG update: Accelerate progress for children towards a post-2015 development agenda for all children. Unicef global database. Available from: www.who.int/nutgrowthdb/aboutintroduction/en/index5.html.
- Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Robert Ntozini, Mbuya MNN, *et al.* Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS ONE.* 2014;9:e86928.
- Higashi Y, Pandey A, Goodwin B, Delafontaine P. Insulin-like growth factor-1 regulates glutathione peroxidase expression and activity in vascular endothelial cells: Implications for atheroprotective actions of insulin-like growth factor-1. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:391–9.
- Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol.* 2011;81:337–44.
- Kerver JM, Gardiner JC, Dorgan JF, Rosen CJ, Velie EM. Dietary predictors of the insulinlike growth factor system in adolescent females: results from the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Am J Clin Nutr.* 2010;91:643–50.
- Soetadji A, Suhartono S, Kartini A, Budiyo B, Hardaningsih G, Utari A. Hubungan antara elastisitas arteri dengan kadar IGF-1 pada anak pendek di daerah pajanan kronis pestisida. *Abstrak. Konika-16 Palembang.* 2014.
- HA Santoso. Ekstrak albumin *Channa striata* (*Ophiocephalus striatus*) [skripsi]. Malang. 2001.
- Laporan Hasil Uji Bioteknologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) nomor 035/LUB/A/12/2009.
- Laporan hasil Uji Bioteknologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) nomor 421/LUB/A/12/2009.
- Pahkala K, Laitinen TT, Heinonen OJ, Viikari JSA, Ronnema T, Niinikoski H, *et al.* Association of Fitness With Vascular Intima-Media Thickness and Elasticity in Adolescence. *Pediatrics* 2013;132:e77.
- Ohtake PJ. Field tests of aerobic capacity for children and older adults. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2005;16(2):5–11.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes.* 2008;32:1–11.
- Rodrigues AN, Perez AJ, Carletti L, Bissoli NS and Abreu GR. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *J*

- Pediatr (Rio J)*. 2006;82: 426–30.
23. Pucilowska J, Daenport M, Kabir I, Clemmons D, Thissen J, Butler T, *et al*. The effect of dietary protein supplementation on insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in children with shigellosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1516–21.
 24. Mexitalia M, Anam MS, Uemura A, Yamauchi T. Hubungan komposisi tubuh dengan kesegaran kardiovaskuler yang diukur dengan Harvard step test dan 20m shuttle run test pada anak obesitas. *MMed Indones*. 2012;46 (1): 12–19.
 25. Yap P, Du ZW, Chen R, Zhang LP, Wu FW, Wang J, *et al*. Soil-transmitted helminth infections and physical fitness in school-aged Bulang children insouthwest China: results from a cross sectional survey. *Parasites and vectors*. 2012;5:50.
 26. Malina RM, Reyes MEP, Tan SK, Little BB. Physical fitness of normal, stunted and overweight children 6-13 years in Oaxaca, Mexico. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65:826–834.
 27. Armstrong MEG, Lambert MI, Lambert E.V. Relationships between different nutritional anthropometric statuses and health-related fitness of South African primary school children. *AnnHum Biol*. 2017; 44(3): 208–213.
 28. Prista A, Maia JAR, Damasceno A, Beunen G. Anthropometric indicators of nutritional status: implications for fitness, activity, and health in school-age children and adolescents from Maputo, Mozambique. *Am J Clin Nutr* 2003;77:952–9.
 29. Nhantumbo L, Maia JAR, Dos Santos FK, Jani IV, Gudo ES, Katzmarzyk PT, *et al*. Nutritional status and its association with physical fitness, physical activity and parasitological indicators in youths from rural Mozambique. *Am J Hum Biol*. 2013;00:1–8.
 30. Moselakgomo VK, Monyeki MA, Toriola AL. Physical activity, body composition and physical fitness status of primary school children in Mpumalanga and Limpopo provinces of South Africa. *African Journal for Physical, Health Education, Recreation and Dance (AJPHERD)*. 2014; 20(2): 343–356.
 31. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Svensson J, Wollmer P. Daily physical activity and its relation to aerobic fitness in children aged 8–11 years. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(5):587–92.
 32. Cruz C, Sequeira S, Gomes H, Pinto D, Marques A. Relationship between physical fitness, physical activity and body mass index of adolescents. *Br J Sports Med* 2011;45:e5.
 33. Hida A, Yamanaka T, Nagata K, Kashiwaba N, Murakami H, Yokoyama Y, *et al*. Hemoglobin levels correlated with body mass index and physical activity level in high school students. *Journal of Japanese Society of Shokuiku*. 2013; 7 (1): 33–40.
 34. Berntsen S, Wisløff T, Nafstad P, Nystad W. Lung function increases with increasing level of physical activity in school children. *Pediatr Exerc Sci*. 2008;20(4):402–10.
 35. Rowland T, Kline G, Gaff D, Martel L, Ferrone L. Physiological determinants of maximal aerobic power in healthy 12-year-old boys. *Pediatr Exerc Sci*. 1999; 11: 317–326.



Original Article

Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djajalaksana, Yani Jane Sugiri

SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RS Dr. Saiful Anwar

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.549>

Diajukan: 25 Januari 2021
Diterima: 26 April 2021

Afiliasi Penulis:
SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya –
RS Dr Saiful Anwar

Korespondensi Penulis:
Aditya Sri Listyoko
Jl. Jaksa Agung Suprpto no 2 Malang,
Jawa Timur, 65111,
Indonesia

E-mail:
adityalistyoko@ub.ac.id

Latar belakang : Hiperkoagulopati merupakan salah satu komplikasi pada COVID-19. Mekanisme koagulopati pada COVID-19 masih belum diketahui secara pasti, dimana salah satunya adalah peningkatan fibrinogen bebas dalam darah yang merupakan salah satu mekanisme penyebab koagulopati pada COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis faktor koagulopati pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan hubungannya dengan derajat oksigenasi.

Metode : Kami melakukan analisis observasional, *cross sectional* pada 25 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Dr. Saiful Anwar Malang dari April – Juni 2020. *Mann Whitney* dipergunakan untuk menilai hubungan faktor-faktor koagulasi seperti fibrinogen, D-dimer, trombosit dan hubungannya dengan tingkat keparahan penyakit. Korelasi *Pearson* dipergunakan untuk menilai korelasi faktor koagulasi dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

Hasil : Subjek terdiri dari 12 pasien (48%) pada kelompok ringan–sedang dan 13 pasien (52%) pada kelompok berat. Penelitian ini didapatkan peningkatan faktor koagulasi yang dinilai dari kadar D-dimer dan fibrinogen pada kedua kelompok baik kelompok ringan–sedang maupun kelompok berat, dengan rerata masing-masing untuk D-dimer dan fibrinogen 1,30 mg/L (0,43 mg/L – 4,08 mg/L) dan 399,73 mg/dL (235,10 mg/dL – 529 mg/dL) serta pada kelompok berat didapatkan masing-masing rerata 11,42 mg/L (0,34 mg/L – 66,30 mg/L) dan 444,31 mg/dL (284,7 mg/dL – 543,0 mg/dL). Analisis statistik menunjukkan D-dimer berkaitan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,039$) dan fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$; *Pearson correlation* = -4,67).

Simpulan : D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 rawat inap, sedangkan peningkatan kadar fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

Kata kunci : COVID-19, D-dimer, Fibrinogen Koagulopati

Analysis Fibrinogen and D-Dimer in Hospitalized Covid-19 Patients

Abstract

Background : Hipercoagulable state is a one complication of COVID-19. The exact mechanism are still unclear, however hyperfibrinogenemia is considered one of the mechanisms for COVID-19 coagulopathy. Objective of the study was to analyze the parameters of coagulation factors of COVID-19 patients and its correlation with degree of oxygenation

Methods : We conducted an observational analytic, cross sectional, including 25 laboratory-confirmed COVID-19 patients in Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia from April–Juni 2020. Mann whitney performed to determine association coagulation factors like fibrinogen, D-dimer, thrombocyte to disease severity. Pearson correlation performed to determine coagulation factors to degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂.

Results : Subjects consisted of 12 patients (48%) in the mild-moderate group and 13 patients (52%) in severe group. This study revealed that D-dimer and fibrinogen increase in both of mild-moderate and severe group with mean value 1.30 mg/L (0.43 mg/L – 4.08 mg/L) and 399.73 mg/Dl (235.10 mg/Dl – 529 mg/Dl) respectively vs 11.42 mg/L (0.34 mg/L – 66.30 mg/L) and 444.31 mg/Dl (284.7 mg/Dl – 543.0 mg/Dl) respectively. Statistical analysis revealed that D-dimer associated with disease severity ($p=0.039$) and fibrinogen was inversely correlated with degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂ ratio with moderate correlation strength ($p=0.019$; Pearson correlation = -4.67).

Conclusion : D-dimer associated with disease severity in COVID-19 hospitalized patients, while increasing of fibrinogen inversely correlated with degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂ ratio.

Keywords : Coagulation ,COVID-19, D-dimer, Fibrinogen

PENDAHULUAN

Pada 31 Desember 2019 ditemukan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Hubei, China dan pada tanggal 7 Januari 2020 otoritas China mengidentifikasi penyebabnya adalah tipe baru dari Coronavirus.¹ Secara global prevalensi kasus COVID-19 semakin meningkat dimana per tanggal 28 Maret 2021 data di Indonesia didapatkan 1.496.085 kasus terkonfirmasi dengan tingkat mortalitas 2,7%.² Data di Jawa Timur per tanggal 29 Maret 2021 didapatkan 138.966 kasus konfirmasi dengan kematian 9854 jiwa³ sedangkan di Kota Malang per 29 Maret 2021 didapatkan 6187 kasus konfirmasi dengan 566 kasus meninggal.³

Pada fase awal SARS-CoV-2 akan berikatan dengan sel targetnya antara lain sel epitel nasal, bronkial dan *pneumocyte* melalui *protein spike* (S) yang terikat pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dimana reseptor ini sangat melimpah pada permukaan sel *pneumocyte* tipe 2 alveolar.⁴ Inflamasi menjadi dasar pathogenesis COVID-19, dimana SARS-CoV-2 menginfeksi sel endothel kapiler pulmoner yang memicu respon inflamasi yang mengawali masuknya neutrofil dan monosit. Kerusakan barier endothel, disfungsi transport oksigen dari alveolar-kapiler, dan gangguan pada kapasitas difusi oksigen merupakan karakteristik gambaran COVID-19.⁵ Interaksi antara inflamasi dan koagulasi – thromboinflamasi – telah dideskripsikan dengan baik pada COVID-19. Infeksi COVID-19 berhubungan dengan abnormalitas faktor koagulasi seperti peningkatan faktor pro-koagulan termasuk fibrinogen dan D-dimer dikaitkan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi.⁶ Pasien COVID-19 dengan

kondisi kritis mengalami hiperkoagulasi. Meskipun belum ada data epidemiologi terpublikasi yang dapat dijadikan rujukan tentang komplikasi tromboemboli, berbagai pengalaman klinis menyatakan terdapatnya kejadian tromboemboli pada COVID-19. Berbagai laporan kasus menyatakan kejadian thrombosis seperti kejadian *Deep Vein Thrombosis* (DVT),⁷ infark akut pada cerebral,⁸ studi *post mortem* yang didapatkan adanya DVT dan emboli paru.⁹ Pemantauan kondisi tersebut juga didukung oleh berbagai temuan pada pasien COVID-19 rawat inap didapatkan peningkatan D-dimer dan fibrinogen.¹⁰ Studi ini menilai faktor koagulasi pada pasien COVID yang dilakukan rawat inap serta korelasi dengan derajat oksigenasi yang didapatkan dari penilaian analisis gas darah.

METODE

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian dilaksanakan di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan April sampai Juli 2020 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat di ruang COVID non intensif maupun intensif. Penelitian merupakan bagian penelitian berdasarkan etik penelitian dengan nomer: 400/116/K.3/302/2020 dengan judul Karakteristik Klinik *Coronavirus Disease* di Ruang Pinere RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun, pasien terkonfirmasi COVID-19 baik melalui metode pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) SARS-CoV-2 menggunakan metode GeneXpert® SARS-CoV-2 ataupun yang menggunakan metode *real-time Polymerase*

Chain Reaction (rt-PCR) yang dirawat di Ruang COVID RSUDDr. Saiful Anwar Malang.

Tingkat derajat keparahan penyakit dikelompokkan menjadi ringan-sedang, dan berat dimana "Gejala Ringan" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa gejala pneumonia; "gejala sedang" mencakup gejala ringan ditambah sesak napas; dan "gejala berat" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$ yang menetap ditambah gejala ISPA berat atau pneumonia (mencakup frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen $<90\%$ pada udara kamar). Pasien dengan kondisi *critically ill* mencakup kondisi syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan gagal napas dikelompokkan ke dalam kategori berat.¹¹

Pemeriksaan parameter laboratorium dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Saiful Anwar Malang dimana nilai normal D-dimer $<0,5$ mg/L dan

fibrinogen $<397,9$ mg/dL. Analisis statistik menggunakan *Chi-Square*, *Mann Whitney* atau *independent t test* dan korelasi *Pearson* untuk menilai korelasi antara variabel. Semua analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS versi 16.0.

HASIL

Subjek terdiri dari total 25 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi menjadi 12 subjek (48%) kelompok ringan-sedang dan 13 subjek berat (52%). Karakteristik demografis dan gejala klinis diperlihatkan pada Tabel 1, dimana usia dengan *cut-off* 60 tahun dan gejala sesak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,035$ dan $p=0,019$).

Penilaian dari parameter laboratorium ditunjukkan pada tabel 2 dimana penelitian kami menunjukkan bahwa peningkatan leukosit berhubungan

TABEL 1
Karakteristik Subjek

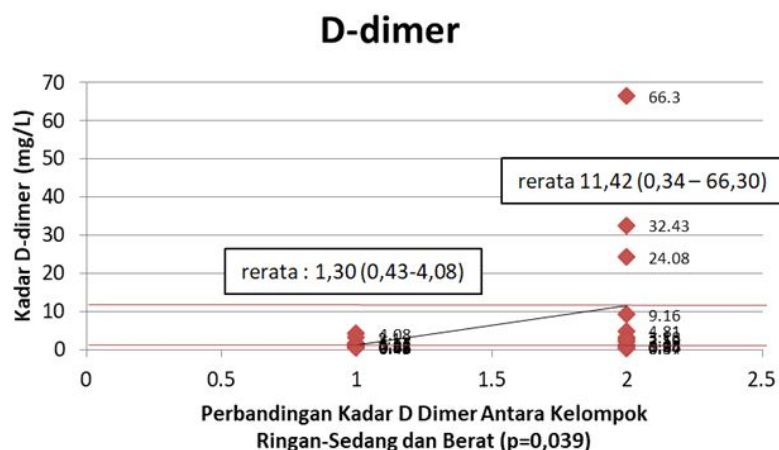
Parameter	Ringan Sedang (n=12)	Berat (n=13)	p Value
Jenis kelamin			0,320
Laki-laki	5 (41,67%)	8 (61,54%)	
Perempuan	7 (58,33%)	5 (38,46%)	
Usia			0,035
≥ 60 tahun	1 (8,33%)	6 (46,15%)	
< 60 tahun	11 (91,67%)	7 (53,85%)	
Demam			0,238
Ada	9 (75%)	12 (92,31%)	
Tidak Ada	3 (25%)	1 (7,69%)	
Batuk			0,548
Ada	9 (75%)	11 (84,62%)	
Tidak Ada	3 (25%)	2 (15,38%)	
Sesak			0,019
Ada	6 (50%)	12 (92,31%)	
Tidak Ada	6 (50%)	1 (7,69%)	
Produksi sputum			0,748
Ada	3 (25%)	4 (30,77%)	
Tidak Ada	9 (75%)	9 (69,23%)	
Penurunan kesadaran atau hemiparese			0,588
Ada	1 (8,33%)	2 (15,38%)	
Tidak Ada	11 (91,67%)	11 (84,62%)	

Data ditampilkan dalam n (%); uji statistik dengan *Chi Square*

TABEL 2
Parameter Laboratorium

Parameter	Ringan Sedang (n=12)	Berat (n=13)	p Value
Hb (g/dL)	12,59 (8,4 – 15,0)	14,4 (11,4 – 17,50)	0,034
Leukosit (/μL)	8210,83 (3900 – 12600)	12231,54 (5080 – 27280)	0,05
Neutrofil (/μL)	6137,83 (2117,70 – 9507,08)	10785,03 (3478,64 – 26502,40)	0,022
Limfosit (/μL)	1431,83 (628,0 – 2609,50)	929,66 (526,75 – 1540)	0,017
Monosit (/μL)	659,78 (290,25 – 1152,8)	505,59 (152,4 – 1408,33)	0,073
Trombosit (/μL)	335.833,33 (166.000 – 766.000)	234.846,15 (128.000 – 471.000)	0,073
SGOT (U/L)	51,5 (17 – 106)	66,38 (30 – 113)	0,128
SGPT (U/L)	46,33 (9 – 86)	54,54 (16 – 130)	0,605
P/F rasio	238,13 (72,5 – 592,85)	100,71 (48,3 – 202,86)	0,008
D-dimer (mg/L)	1,30 (0,43 – 4,08)	11,42 (0,34 – 66,30)	0,039
Fibrinogen (mg/dL)	399,73 (235,10 – 529)	444,31 (284,7 – 543,0)	0,193
Trombosit <142.000 /μL (batas bawah nilai normal lab RSSA)	1 (8,33%)	2 (15,38%)	0,588
D-dimer > 0,5 mg/L (batas atas nilai normal lab RSSA)	11 (91,67%)	11 (84,61%)	0,588
Fibrinogen > 397,9 mg/dL (batas atas nilai normal lab RSSA)	7 (58,33%)	10 (76,92%)	0,319

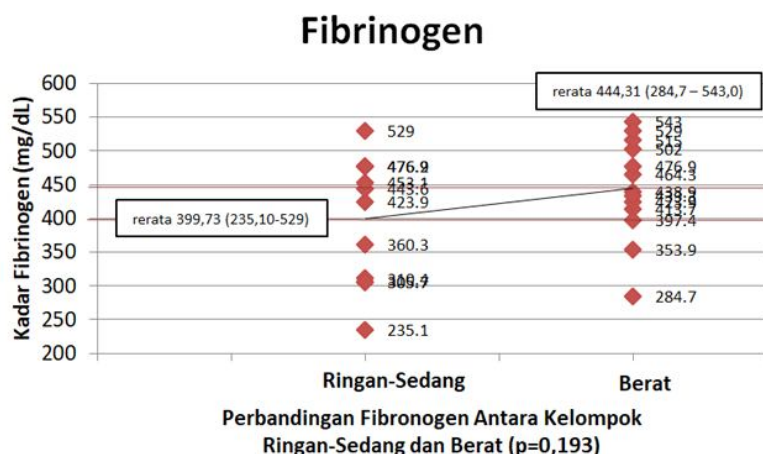
Data ditampilkan dalam rerata (nilai terendah – nilai tertinggi) atau n (%); uji statistik dengan *independent t test* atau *Mann Whitney*



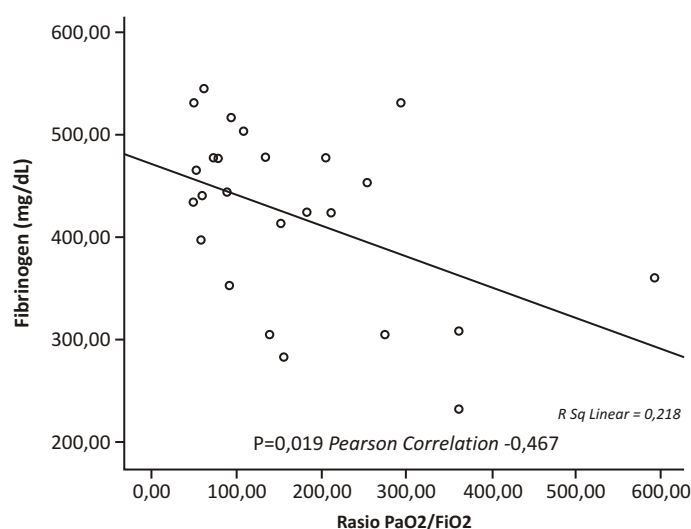
Gambar 1. Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Ringan–Sedang dan Berat

dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,05$). Hitung jenis leukosit didapatkan peningkatan kadar neutrofil dan penurunan kadar limfosit yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit (masing masing $p=0,022$ dan $p=0,017$). Trombositopenia (*cut-off* <142.000 /μL) tidak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,588$).

D-dimer didapatkan peningkatan pada kedua kelompok (Gambar 1), dimana pada kelompok ringan–sedang didapatkan peningkatan di atas batas normal (*cut-off* 0,5 mg/L) sebanyak 11 pasien (91,67%) dengan nilai rerata 1,3 mg/L dan pada kelompok berat didapatkan peningkatan di atas normal sebanyak 11 pasien (84,61%) dengan nilai rerata 11,42 mg/L.



Gambar 2. Perbandingan Kadar Fibrinogen Kelompok Ringan–Sedang dan Berat



Gambar 3. Korelasi Fibrinogen dengan Derajat Oksigenasi dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$, Pearson correlation $-0,467$)

Peningkatan D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,039$). Fibrinogen (Gambar 2; *cut-off* 397,9 mg/dL) didapatkan lebih meningkat pada kelompok berat sebanyak 10 pasien (76,92%) walaupun analisis statistik tidak berhubungan signifikan dengan derajat keparahan penyakit, tetapi fibrinogen (gambar 3) berkorelasi dengan derajat penurunan oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$, Pearson correlation $-0,467$).

PEMBAHASAN

Komplikasi dari suatu infeksi pada kondisi *critically ill* adalah aktivasi koagulasi sistemik dan respon inflamasi yang penting untuk pertahanan tubuh *host*, tetapi di satu sisi dapat menyebabkan *Disseminated Intravascular*

Coagulation (DIC).¹² DIC ini merupakan sindroma dapatan yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskuler dimana kondisi ini dapat timbul dari berbagai sebab serta menyebabkan kerusakan pada mikrovaskulatur dan menyebabkan disfungsi organ.¹³ COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) dipergunakan untuk mendeskripsikan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 sendiri tidak memiliki pro-koagulan intrinsik, walaupun hal ini memerlukan pembuktian lebih lanjut. Abnormalitas berbagai parameter faktor koagulasi pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya kemungkinan respon inflamasi tahap lanjut.⁹

Studi kami menunjukkan baik pada kondisi penyakit ringan–sedang dan kelompok berat menunjukkan peningkatan faktor koagulasi yaitu

D-dimer dan fibrinogen, dimana rerata peningkatan D-dimer ini berhubungan dengan derajat keparahan penyakit sedangkan fibrinogen lebih meningkat pada kelompok yang berat. Studi kami sejalan dengan studi Ranucci dkk. yang menilai pada pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS dimana pada *baseline* penelitian didapatkan peningkatan D-dimer, hiperfibrinogenemia, *clot strength* (CS), *platelet contribution to clot strength* (PCS) dan *fibrinogen contribution to clot strength* (FCS). Studi Ranucci dkk. juga menilai penurunan kadar fibrinogen dan D-dimer serta CS, PCS dan FCS setelah pemberian thromboprolifaksis.¹⁴ Studi lain Guan dkk. juga menyatakan didapatkan peningkatan D-dimer $\geq 0,5$ mg/L pada kelompok *non-severe* 43,2% vs *severe* 59,6%.¹⁵ Studi Tang dkk. Menunjukkan kelainan hasil koagulasi yang ditandai peningkatan D-dimer, *Fibrin degradation product* (FDP) pada kelompok *non-survivor* COVID-19 dimana angka keseluruhan kematian sebesar 11,5% dan juga didapatkan pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (a-PTT). Studi Tang dkk. juga menilai pada kelompok *non-survivor* didapatkan memenuhi kriteria DIC berdasarkan kriteria diagnosis *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) selama masa perawatan (71,4% *non-survivor* vs 0,6% *survivor*).¹⁶

Pada studi kami, fibrinogen didapatkan lebih meningkat pada kelompok berat dan kadar fibrinogen berkorelasi dengan rendahnya derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂. Peningkatan kadar fibrinogen ini berhubungan dengan respon hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19. Peningkatan fibrinogen merupakan bagian dari mekanisme pertahanan tubuh. Pada fase awal fibrinogen berperan dalam pengaturan respon inflamasi, dimana tahap ini fungsi fibrinogen fase akut berhubungan dengan pembentukan thrombus yang terjadi pada tingkat yang rendah dan ditandai dengan adanya peningkatan ringan dari D-dimer. Hal yang sama terlihat pada kondisi klinis lainnya terkait dengan respon fase akut, seperti pada kehamilan, trauma, pascaoperasi dimana peningkatan fibrinogen bersifat fisiologis dan peningkatan D-dimer dilihat tanpa adanya bukti klinis kejadian thrombosis. Meskipun demikian, jika inflamasi terus berlanjut maka sistem homeostasis dapat membentuk thrombus luas yang membatasi penyebaran mikroba atau *damage-associated proteins*. Pembentukan thrombus tersebut ditandai dengan peningkatan D-dimer dan menyebabkan penurunan platelet sehingga fibrinogen tidak dikeluarkan lagi dari platelet dan kadarnya menurun seiring dengan peningkatan D-dimer.¹⁷

Penyebab DIC yang paling umum adalah sepsis yang dapat memproduksi produk koagulopati trombotik. Patogenesis *Sepsis Induced Coagulopathy* (SIC) sangat kompleks. Mikroorganisme dan berbagai komponennya yang disebut *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs) menginduksi ekspresi faktor jaringan

pada monosit dan makrofag dengan mengikat PAMPs pada *Pattern Recognizing Receptor* (PRR). Faktor jaringan mengawali jalur yang menginduksi respon pro-thrombotik dan pro-inflamasi melalui *Protease Activated Receptors* (PARs). Faktor jaringan dan *phosphatidylserine* pada vesikel ekstraseluler juga berperan penting dalam aktivasi koagulan. Pada SIC tipe kogulopatinya adalah trombotik dimana gambarannya didapatkan penurunan trombosit, peningkatan D-dimer dan FDP, peningkatan PT, peningkatan fibrinogen, peningkatan PAI-1 dan penurunan aktivitas antithrombin.¹²

Profil koagulasi yang dinilai dari studi Spiezia dkk. Menggambarkan hiperkoagulasi berat dibandingkan dengan koagulopati konsumtif yang ditandai adanya peningkatan fibrinogen dan berlebihnya polimerase fibrin yang disebabkan oleh infeksi. SARS-CoV-2 kecenderungan menyebabkan pembentukan dan deposisi fibrin yang sangat banyak yang ditandai dengan peningkatan D-dimer. Deposisi fibrin pada interstitial dan alveolar paru sebagai bagian dari thrombosis mikrovaskuler mungkin juga berkontribusi pada perburukan dari gagal napas, prognosis yang buruk dan kematian.¹⁸

Kelemahan dari studi kami adalah tidak menggambarkan secara lengkap berbagai faktor koagulasi yang berpengaruh pada proses hiperkoagulasi maupun DIC. Penilaian secara lengkap skoring DIC oleh ISTH dengan menilai trombosit, D-dimer, Fibrinogen, pemanjangan PT serta penilaian faktor koagulasi sistemik lainnya dapat dilakukan lebih lanjut pada studi berikutnya untuk menilai abnormalitas parameter koagulasi pada pasien COVID-19 dan mungkin dapat memberikan nilai prognostik dan mengevaluasi keberhasilan pemberian antikoagulan, antikoagulan sistemik termasuk pemberian thromboprolifaksis pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap.

Studi kami menunjukkan D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 rawat inap, sedangkan peningkatan kadar fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂. D-dimer kemungkinan merupakan faktor kunci berkembangnya COVID-19 menjadi kondisi yang lebih berat melalui mekanisme koagulopati. Fibrinogen dapat merupakan marker hiperinflamasi yang dapat berkorelasi dengan gangguan oksigenasi pada pasien COVID-19 rawat inap.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1 21 Januari 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Dipublikasikan 21 Januari 2020. Diakses 12 Maret 2020 jam 20.00.
2. Kemenkes RI. Infeksi Emerging : Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging.

- <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>. Dipublikasikan 28 Maret 2021. Diakses 29 Maret 2021 jam 15.00.
3. Pemerintah Provinsi Jawa Timur. Jatim Tanggap Covid-19. <http://infocovid19.jatimprov.go.id/#peta>. Dipublikasikan 29 Maret 2021. Diakses 29 Maret 2021 jam 15.00.
 4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J pathol.* 2020 Jul;251(3):228-48..
 5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama.* 2020 Aug 25;324(8):782-93.
 6. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;18(7):1559-61.
 7. Davoodi, L., Jafarpour, H., Taghavi, M. et al. Covid-19 presented with deep vein thrombosis: an unusual presenting. *Journal of investigative medicine high impact case reports.* 2020 June 4;8, p.2324709620931239.
 8. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. A Case of Coronavirus Disease 2019 With Concomitant Acute Cerebral Infarction and Deep Vein Thrombosis. *Front Neurol.* 2020 April 22;11:296.
 9. Wichmann, D., Sperhake, J.P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A.S. and Burdelski, C., 2020. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 173(4), pp.268-277.
 10. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Aug;18(8):2060-3.
 11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi COVID-19 Revisi 4, 27 Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020; 45-47
 12. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thrombosis research.* 2019 Jul 1;179:11-4.
 13. F.B. Taylor, C.H. Toh, W.K. Hoots, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 86 (2001) 1327-1330.
 14. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-51.
 15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
 16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-7.
 17. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Aug;18(8):1849-52.
 18. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020 Jun;120(6):998.



Original Article

The Effect of Plyometrics and Aerobic Exercises on Short-Term Memory

Yohana Novelia Christin¹, Endang Kumaidah², Hardian², Yuriz Bakhtiar²

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.557>

Accepted: February 9th, 2021

Approved: May 11th, 2021

Author Affiliation:

Department of Physiology,
Faculty of Medicine,
Diponegoro University

Author Correspondence:

Yuriz Bakhtiar
Prof. H. Soedarto, S.H. Street,
Tembalang, Semarang,
Central Java 50725,
Indonesia

Email Address:

yuriz_b@fk.undip.ac.id

Background : Person's desire to exercise is still a major problem in the realm of health, especially in Indonesia. Lack of exercise affects brain structure, which is a smaller hippocampus volume in people who are not actively exercising. A shrinking hippocampus will affect a person's short-term memory abilities, so doing plyometrics and aerobic exercises can be a solution to these problems because exercise can be easily done for health and increased cognitive abilities. The aims of this study was to examine the effect of plyometric and aerobic exercises on short-term memory

Methods : This is a quasi-experimental study involving 54 students of the Medical Faculty of Diponegoro University, aged between 15 and 25 years. Subjects were selected by random allocation method. Subjects participated in the measurement of short-term memory before and 6 weeks after exercise. Subjects were divided into three groups, namely the plyometrics, aerobic and the control groups. The statistical analysis uses One-Way ANOVA.

Results : The SPMT (Scenery Picture Memory Test) pre-test assessed the memory function of participants. The pre-test SPMP score in the aerobic, plyometric and control groups were 14.94 ± 1.765 , 14.83 ± 1.724 and 14.86 ± 2.423 respectively. However, the statistical tests shows that the difference was not significant ($p= 0.986$; One-Way ANOVA). On the other hand, the post-test SPMT score at in the control, plyometric and aerobic groups were 14.78 ± 2.647 , 19.50 ± 1.295 and 17.00 ± 1.749 respectively. The results of the One-Way ANOVA test showed that the difference was significant ($p<0.001$).

Conclusion : Plyometrics and aerobic exercises improve short-term memory of Medical students of Diponegoro University. The most significant improvement was found in the plyometrics group.

Keywords : Aerobic exercise; plyometrics exercise; short term memory.

INTRODUCTION

Person's desire to exercise is still a major problem in the realm of health, especially in Indonesia. Basic Health Research in 2018 shows that only 25% of the population aged 10 years and over do exercise.¹ A study from the Boston University School of Medicine in 2012 shows that lack of exercise affects brain work, in which smaller hippocampus and prefrontal cortex were found among people who do less exercise. This is supported by previous study conducted by Scott McGinnis, *et al*, stating that the brain has parts such as mind and memory control (prefrontal cortex and medial temporal cortex).² Memory is a component of cognitive³ and a person's ability to store and retains some information, which can be recalled later.⁴ In connection with physical activity, it was reported that there was an increase in BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) expression in the hippocampus and peripheral cortex, thus correlating with improved memory function better.⁵

A study conducted by Meszler from the Institute of Sport Sciences and Physical Education, University of Pécs in 2019 on Plyometrics training, shows significant results at 6th week in improving fitness and cognitive function.⁶⁻⁸ Athletes, thereby, produce greater muscle strength and a direct effect on the performance.⁶⁻⁸ It is different from aerobic exercise, most people in Indonesia are more aware of its benefits only as a fitness exercise.⁹ Therefore, researchers want to examine and compare the effects of plyometrics and aerobic exercises on cognitive functions. Cognitive examination focused on short term memory.

METHODS

This study used an experimental design with pre and post-test designs involving three parallel groups. The participants of this study were students who met Inclusion criteria including active students of the Medical Faculty of Diponegoro University Semarang for the 2017, 2018 or 2019 academic years, male, between 15 and 25 years old, body mass index between 18 and 25 kg/m², normal blood pressure, doing no other sports and comply with study procedure for 6 weeks. Exclusion criteria included history of brain injury or head trauma, heart disease, anemia, leg injuries, varicose veins on extremities, consumption of neurotropic or brain supplements, refractive errors of the eye, and mental conditions. The research was conducted for 6 weeks between 24th July and 04th September 2020. Participants were randomly allocated (simple random sampling) into three groups consisting of control, plyometrics and aerobic groups. Participants of the intervention group (plyometrics and aerobic groups) who did not comply with the six weeks exercises were excluded. The total number of samples was 54 people involving 18 people for each group. This study was conducted at the Physiology

Laboratory of the Medical Faculty of Diponegoro University.

The tools used involved agility ladder, sphygmomanometer, stopwatch, and writing instruments. The materials used were questionnaires and SPMT as reliability test. The exercise comparison was then linked to short-term memory as measured by SPMT. Its test method can be used quickly and effectively against short-term visual memory screening.¹⁰

Participants who had signed the informed consent were selected into three groups. The control group was not given any treatment and did not do any sports for 6 weeks; The first intervention group was given plyometric exercises agility ladder for 6 weeks with increasing sets each week. The movement in one set involved side shuffle, straddle hops, bunny hops, and lateral jump lunge for 10 minutes. Between the first and second week, the subjects got 2 sets with an additional 1 set every 2 weeks. Exercises were conducted two times a week. The exercise site has been mutually agreed upon at the Diponegoro Military Command IV Shooting Field, Semarang. Compliance with the subjects was obtained through education at the beginning before conducting the research assisted by supervisors. Training supervision was carried out by a supervisor who is an athlete trainer, while assessment with SPMT was carried out by the main researcher. The second intervention group was given aerobic exercise involving shuttle run 20 meters for 6 weeks. An additional set was conducted every 2 weeks with 3 sets from the first to the second week, then two additional sets every two weeks. The different additions between plyometric and aerobic sets are due to balance loads. The determination that the load was balanced was calculated based on the subject's heart rate in 1 set.

Short-term memory was measured using the SPMT before and 6 weeks after the intervention. The measurement was conducted by showing the subjects with an image of a room containing 23 objects. Participants were asked to memorize these objects within 1 minute. A forward digit span test was then carried out to outwit individuals up to 7 digits. They were asked to name the object that has been seen and memorized earlier. The criteria for good memory is when individuals are able to name a minimum of 12 objects correctly.¹⁰

This study has obtained ethical permission from the KEPK (Health Research Ethics Commission) Faculty of Medicine, UNDIP with No. 45 / EC / KEPK / FK-UNDIP / IV / 2020.

Data were analyzed using the Shapiro-Wilk normality test to determine the data distribution. The hypothesis about the different SPMT scores between groups before and after exercises was tested using the paired sample t-test as the data were normally distributed ($p > 0.05$). Furthermore, the hypothesis about the different pre-test and post-test between groups was tested by One-

Way ANOVA test as the data were normally distributed ($p < 0.05$). The Bonferroni Post-Hoc test was performed to compare the results between the control and intervention groups. The difference between groups was tested using the Kruskal Wallis test and followed by the Bonferroni Post-Hoc test. Data analysis used software of the Statistical Product and Service Solutions (SPSS) Version 26.

RESULTS

Based on the figure in diagram 1, participants were allocated into three groups consisting of 18 participants for each group. For 6 weeks, there was a routine follow-up and there were twice exercises each week, both the plyometrics and aerobics groups. The post-test with SPMT was also given at the end of the study to 54 research subjects. No subject was dropped out during the study.

Based on table I, the average age of the research

subjects was $20.22 \pm 0,925$ with the youngest and oldest ages are 18 and 22 years old respectively. Subjects had an average height of $171.19 \pm 6,420$ cm and body weight of $63.98 \pm 7,442$ kg. The average subject's body mass index is of $22 \text{ kg} / \text{m}^2$. None of the subjects have history of injury or postural abnormalities.

Based on SPMT measurements on table II, the SPMT pre-tests scores of aerobic, plyometric and control groups were 14.94 ± 1.765 , 14.83 ± 1.724 , and 14.86 ± 2.423 respectively with $p 0.986$, which is not significant as the p -value is < 0.05 . On the other hand, The SPMT post-test scores of control, plyometric and aerobic groups were 14.78 ± 2.647 , 19.50 ± 1.295 , and 17.00 ± 1.749 respectively with $p < 0.001$.

Based on figure 1, there is an increased SPMT score in the plyometric and aerobic groups ($p < 0.001$), which showed a significant result. However, there is no significant SPMT score ($p = 0.707$) between pre-test and

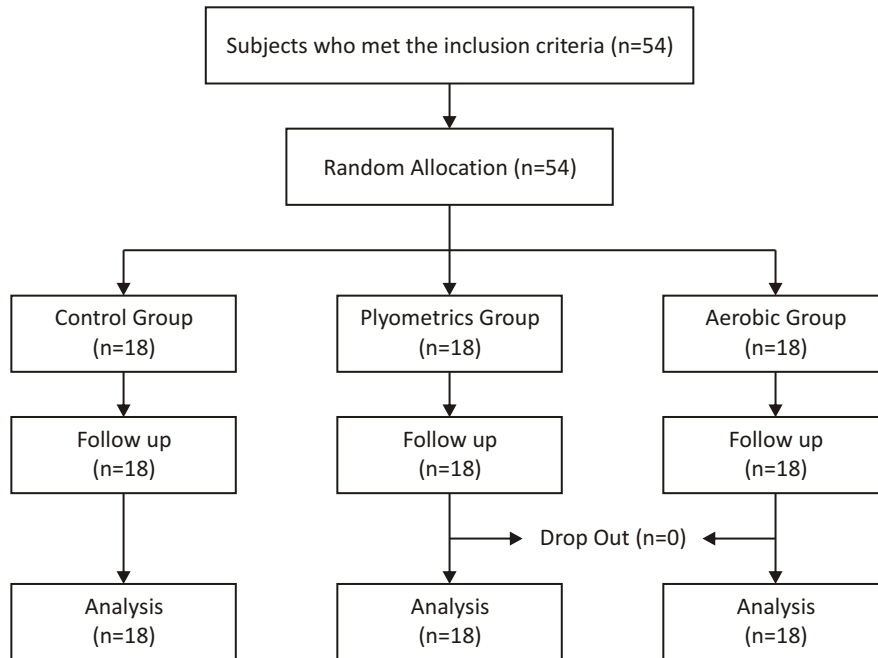


Diagram 1. Consort Diagram

TABLE 1
Description of Research Subject

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	54	18	22	20.22	.925
Height	54	150	187	171.19	6.420
Weight	54	50	81	63.98	7.442
IMT	54	18	25	22	1.9420

TABLE 2
SPMT Memory Score

Measurement Time	Skor SPMT			p [§]
	Control (n=18) Average ±SD;	Plyometrics (n=18) Average ±SD;	Control (n=18) Average ±SD;	
Pretest	14.86 ± 2.423; 14.50	14.83 ± 1.724; 15.00	14.94 ± 1.765; 15.00	0.986 [§]
Post-test	14.78 ± 2.647; 15.00	19.50 ± 1.295; 19.50	17.00 ± 1.749; 17.00	<0.001 ^{§*}
p [¶]	0.707 [¶]	<0.001 ^{¶*}	<0.001 ^{¶*}	
Difference	-11 ± 1.231; 0.00	4.67 ± 1.237; 4.00	2.06 ± 1.211; 2.00	<0.001 ^{¥*}

*Significant (p < 0,05); [§]One-Way ANOVA; [¶]Paired-Samples T test; [¥]Kruskal Wallis

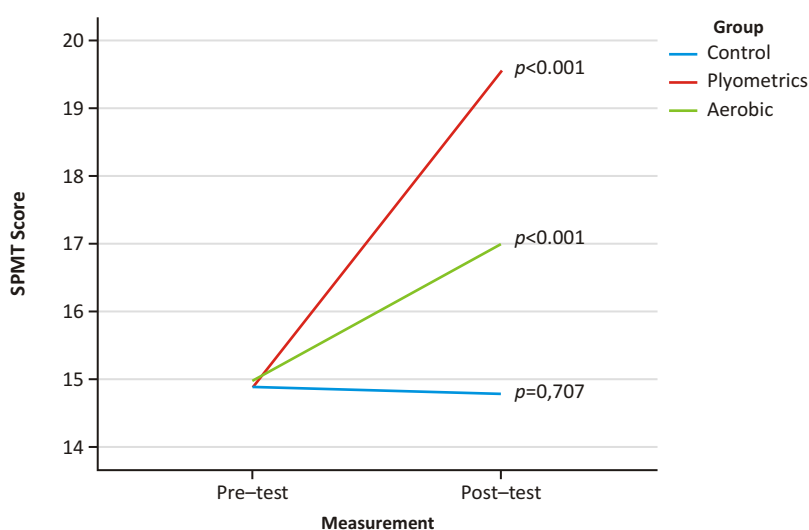


Figure 1. SPMT Memory Score difference at Pre-test and Post-test (p-value <0.05)

post-test in the control group.

DISCUSSION

The Annals of Applied Sport Science states that the physiological adaptation response starts after undergoing exercise 2 times a week for 6 weeks. Physiological adaptations occur in the form of endurance and strength adaptations, which is related to strengthening joints, tendons and ligaments while increasing focus, coordination and cognitive performance, one of which is memory. No subject drops out in this study, all subjects comply with the research until completion.^{11,12}

The averaged age was 20,22 ± 0,925years old. Age affects person's storage capacity. When people get older, their memory can drop. Short-term memory can drop at the age of 30 to 90 years old. It is linked to hippocampus volume which shrunk affecting cognitive function, particularly memory.^{13,14} The ideal parameter of height

and weight is very important in this study because it will give normal body mass index (BMI) score. The BMI score can affect individuals ability performing exercise, both plyometrics and aerobic, heightened the risk of injury.¹⁵ The BMI score in this research was 22 kg/m² which is considered normal and met the inclusion criteria for this study. Before the study, majority of subjects did not do routine sports and exercise. Subjects in the treatment group only did the mandated⁶ weeks exercises while the control group did not do any exercise. Thus bias results can be avoided since all subjects are in the same condition.¹⁶

Significant results were obtained in the treatment group, both in the plyometrics and aerobic groups. This is supported by previous research conducted by Kirk I Erickson, *et al.* stating that there was an increased short-term memory among subjects with aerobik exercise compared to those without exercise on the Corsi Block Tapping Task (computerized recall test).¹⁷ Their study

shows an increased volume of hippocampus among subjects doing regular exercise due to smooth blood supply to the brain and production of new brain cells. The increased cerebral blood supply occurs due to increased cardiac output, arterial baroreflex and chemoreflex control. The increased hippocampal volume was also associated with an increased BDNF levels which was an effect of the increased anterior hippocampal volume. It shows an increased cognitive function, particularly memory among those doing sports.^{5,17,18}

The results are more significant among subjects doing plyometrics exercise than those doing aerobic exercise. This is in accordance with the research conducted by Kang Sungwoo showing that plyometrics exercise is effective in increasing neuromuscular response as more explosive movements can develop greater strength in a shorter period of time. This is evaluated using Rate of force development (RFD) to examine explosive strength and neuromuscular function with maximum strength development in minimal time.¹⁹

A good neuromuscular response is closely related to improved cognitive function. It is supported by previous study by Yael Netz, *et al.* explaining that exercises with repetitive movements and a lot of coordination movements result in greater muscle strength and concentration.²⁰ Furthermore, it will affect metabolic processes in the brain which in turn increasing neuroplasticity of the brain improving cognitive function. Exercises involving a lot of learning and memorization, new skills and movement patterns and maintaining attention can help to improve working memory, attention, and overall executive abilities in comparison with exercises involve single movement or movement pattern from beginning to end.^{11,20} This study might be better if conducted longer than 6 weeks so the more significant development of prefrontal cortex can be examined. In addition, a more sophisticated tools such as fMRI may be used to detect the increased volume of pre frontal cortex during the study. A study by Kirk Erickson shows that doing sports in a year increases hippocampus volume and protects diminishing hippocampus volume due to aging. Increased volume means improved memory function and higher BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) serum. The fMRI was used to clearly observe the increased hippocampus volume every six months.¹⁷

In conclusion, the six weeks plyometrics and aerobic exercises have a positive effect on short-term memory function in which the results are better among subjects doing plyometrics. However, no improved short-term memory is noted among subjects in the control group. Plyometrics and aerobics could be an alternative to keep body fit and to improve cognitive function, especially short term memory. The easy movement of plyometrics and aerobics can be done any time. Plyometrics and aerobics could be exercised among those

aged 15–25 years old with normal range of BMI without history of ankle and knee injuries nor posture abnormalities. Future research may be better conducted with a longer study duration with a more sophisticated tools such as fMRI to examine brain development.

REFERENCE

1. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018;44(8):1–200. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil_Riskesdas_2018.pdf doi:10.1088/1751-8113/44/8/085201
2. Weisser B. Lack of physical activity. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(33–34):563. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0563b>
3. Alpkaya U. The effect of physical activity on social physique anxiety and academic achievement in the 8th grade secondary school students. *Univers J Educ Res.* 2019;7(3):707–12. <https://doi.org/10.13189/ujer.2019.070309>
4. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, Decarli C, Guo Q, Wu Y, *et al.* Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented chinese elders. *J Alzheimer's Dis.* 2012;30(4):757–66. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120079>
5. Cowan N. Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educ Psychol Rev.* 2014;26(2):197–223. <https://doi.org/10.1007/s10648-013-9246-y>
6. Sherwood L. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem.* Edisi 8. octavianus Herman; Mahode, A. Agung, Ramadhani D, editor. Jakarta: EGC; 2010. 170–176 p.
7. Franchi M V, Monti E, Carter A, Quinlan JI, Philip J, Reeves ND, *et al.* Counteracting muscle ageing with plyometric muscle loading. Switzerland: *Frontiers in Physiology Specialty;* 2019. 1–26 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00178>
8. Meszler B, Váczi M. Effects of short-term in-season plyometric training in adolescent female basketball players. *Physiol Int.* 2019;106(2):168–79. <https://doi.org/10.1556/2060.106.2019.14>
9. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143–211. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>
10. Takechi H, Dodge HH. Scenery picture memory test: A new type of quick and effective screening test to detect early stage Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(2):183–90. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2009.00576.x>
11. Makhlof I, Chaouachi A, Chaouachi M, Othman A Ben, Granacher U, Behm DG. Combination of agility and plyometric training provides similar training benefits as combined balance and plyometric training in young soccer players. *Front Physiol.* 2018;9(NOV):1–17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01611>
12. Aghajani R, Hojjati Z, Elmiyeh A. The Effects of Plyometric and Resistance Training on Explosive Power and Strength of Young Male Volleyball Players. *Ann Appl Sport Sci.* 2014;2(1):45–52. <https://doi.org/10.18869/acadpub.aassjournal.2.1.45>
13. Blasiman RN, Was CA. Why is working memory performance unstable? A review of 21 factors. *Eur J Psychol.* 2018;14(1):188–231. <https://doi.org/10.5964/ejop.v14i1.1472>
14. Catinas O. Exploring the effects of ageing on short-term memory performance. *Am J Sports Med.* 2017;Vol. 8:1–25. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32019.32808>
15. Radcliffe, James C.; Farentinos RC. High-Powered Plyometrics. Barnard M, editor. *J Hum Kinet.* 2017;34:1–297.
16. Kinser PA, Robins JL. Control group design: Enhancing rigor in research of mind-body therapies for depression. Evidence-

- based Complement Altern Med. 2013;Vol. 23:1-10. <https://doi.org/10.1155/2013/140467>
17. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3017-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
 18. Hopkins ME, Davis FC, VanTieghem MR, Whalen PJ, Bucci DJ. Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. *Neuroscience [Internet].* 2012;215:59-68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.056> doi:10.1016/j.neuroscience.2012.04.056
 19. Kang S. Difference of neuromuscular responses by additional loads during plyometric jump. *J Exerc Rehabil.* 2018;14(6):960-7. <https://doi.org/10.12965/jer.1836428.214>
 20. Netz Y. Is There a Preferred Mode of Exercise for Cognition Enhancement in Older Age? --A Narrative Review. *Front Med.* 2019;6(March):1-10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00057>



Original Article

Validasi Temporal Prediktor Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Penderita Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST

Robert Adrianto Raharjo¹, Susi Herminingsih^{1,2}, Pipin Ardhianto^{1,2}, Yan Herry^{1,2}

¹Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²KSM Jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.569>

Diajukan: 15 Maret 2021

Diterima: 11 Mei 2021

Afiliasi Penulis:

Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Robert Adrianto Raharjo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

robert.adriantoraharjo@gmail.com

Latar belakang : Skor risiko KARIADI merupakan sistem skor dengan rentang skor 0–9; komponennya meliputi kelas Killip, *final TIMI flow*, *total ischemic time*, kadar kreatinin darah, kadar glukosa darah, tekanan darah sistolik, dan usia. Skor tersebut dikembangkan untuk memprediksi risiko kejadian kardiovaskular mayor (KKvM) selama rawat inap (gabungan kematian, stroke, *urgent revascularization*, syok kardiogenik, edema paru akut, atau aritmia) pada penderita infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA–EST) yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) primer, namun performa skor risiko tersebut belum pernah divalidasi secara temporal. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan validasi temporal terhadap skor risiko KARIADI.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif pada 109 penderita IMA–EST yang menjalani IKP primer di RSUP Dr. Kariadi dari Januari–November 2020. Sampel penelitian menjalani penilaian skor risiko KARIADI dan *follow-up* selama rawat inap untuk menentukan ada/tidaknya KKvM. Validasi dilakukan dengan menguji performa kalibrasi [dinilai dengan *calibration-in-the-large* (alfa), *calibration slope* (beta), serta plot kalibrasi] dan diskriminasi (dinilai dengan *c-statistic* dan kurva *receiver operating characteristic*).

Hasil : Delapan belas pasien (16,5%) mengalami KKvM. Skor risiko KARIADI menunjukkan performa kalibrasi yang kurang baik (alfa -0,39; beta 0,71; plot kalibrasi kurang sesuai) dan performa diskriminasi sedang (*c-statistic* 0,75; IK95% 0,62-0,87).

Simpulan : Skor risiko KARIADI mungkin belum valid dalam memprediksi KKvM selama rawat inap pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer.

Kata kunci : Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST, skor risiko KARIADI, validasi temporal

Temporal Validation of Major Adverse Cardiovascular Events' Predictors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

Abstract

Background : KARIADI risk score is a 0-to-9 point system based on Killip class, final TIMI flow, total ischemic time, creatinine level, blood glucose, systolic blood pressure, and age. This score was developed to predict the risk of in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) (a composite of death, stroke, urgent revascularization, cardiogenic shock, acute pulmonary edema, or arrhythmia) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous intervention (PPCI), but its performance has never been validated temporally. The aims of this study was to perform temporal validation on KARIADI risk score.

Methods : This study was a prospective cohort study on 109 STEMI patients undergoing PPCI in Dr. Kariadi General Hospital during January-November 2020. Each sample underwent KARIADI risk score assessment and follow-up for in-hospital MACE. The risk score validation was performed by assessing calibration [measured with calibration-in-the-large (alpha), calibration slope (beta), and calibration plot] and discrimination performance [measured with c-statistic and receiver operating characteristic curve].

Results : Eighteen patients (16.5%) had MACE. KARIADI risk score demonstrated unsuitable calibration (alpha -0.39, beta 0.71, unfit calibration plot) and moderate discrimination performance (c-statistic 0.75, 95% CI 0.62-0.87).

Conclusion : KARIADI risk score may not be valid in predicting in-hospital MACE in patients with STEMI undergoing PPCI.

Keywords : ST-segment elevation myocardial infarction, KARIADI risk score, temporal validation

PENDAHULUAN

Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) merupakan suatu masalah kesehatan publik yang penting, baik di negara maju maupun negara berkembang, dengan angka insidensi antara 43 – 144 per 100.000 penduduk per tahun.^{1,2} Kejadian kardiovaskular mayor (KKvM), yang meliputi aritmia, revaskularisasi segera, stroke, dan kematian, merupakan komplikasi dari IMA-EST. KKvM dapat terjadi bahkan pada penderita IMA-EST yang telah menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) primer, dengan angka kejadian yang tinggi di Indonesia, yaitu sebesar 5,9–25,5%.³⁻⁷ Skor risiko KARIADI⁷ adalah skor risiko prediksi KKvM selama perawatan di rumah sakit pada penderita IMA-EST pasca IKP primer yang dikembangkan oleh Asrial dkk. Dengan menggunakan tujuh variabel prediktor (umur, tekanan darah sistolik, kelas Killip, kadar glukosa darah sewaktu, kadar kreatinin darah, durasi *total ischemic time*, dan *final thrombolysis in myocardial infarction* [TIMI] *flow*), skor risiko KARIADI mampu memprediksi KKvM dengan rentang yang luas dan gradual, dari 1,2% pada skor terendah hingga 99,9% pada skor tertinggi, dengan hasil validasi internal yang baik. Tujuan awal dari dikembangkannya skor risiko KARIADI adalah untuk menentukan pasien mana yang memerlukan perawatan di ruang rawat intensif berdasarkan prediksi risiko KKvM, namun konsep klinis ini belum dapat dibuktikan karena ketepatan prediksi dari skor itu sendiri belum divalidasi.⁷

Untuk dapat digunakan dalam praktik klinis, skor risiko perlu menjalani penelitian validasi.⁸⁻¹⁰ Maka dari itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan melakukan validasi temporal terhadap skor risiko KARIADI.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer di RSUP Dr. Kariadi pada periode Januari–Oktober 2020. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, dengan kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis IMA-EST yang menjalani IKP primer yang berusia 18–80 tahun; sementara kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien diketahui menderita kanker atau penyakit lainnya yang diperkirakan dapat menjadi penyebab utama kematian selama perawatan dan pasien mengalami stroke sebelum atau selama prosedur IKP primer. Jumlah sampel minimal berdasarkan studi simulasi oleh Vergouwe dkk¹¹ adalah sebesar 104 sampel.

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah KKvM yang timbul selama rawat inap, dengan komponen kematian, syok kardiogenik, edema paru akut, aritmia, stroke, dan/atau revaskularisasi segera. Sementara itu, variabel bebas dalam penelitian ini adalah skor risiko KARIADI, yang memiliki variabel prediktor dan sistem penilaian seperti yang ditampilkan pada Tabel 1.

Penelitian ini menggunakan prinsip *complete case*, sehingga semua data diharapkan lengkap. Data akan dianalisis menggunakan perangkat lunak R versi 3.6.2. Validasi prediksi skor risiko KARIADI dinilai dengan uji kalibrasi (*calibration-in-the-large* dan *calibration slope* dengan visualisasi menggunakan plot kalibrasi) dan uji diskriminasi [statistik-c dengan visualisasi menggunakan kurva *receiver operating characteristics* (ROC)].

Calibration-in-the-large (*intercept* alfa) merupakan selisih antara prediksi probabilitas KKvM berdasarkan

TABEL 1
Skor risiko KARIADI⁷

Variabel	Kategori	Skor
Kelas Killip	>2	2
	≤2	0
Final TIMI flow	<3	2
	3	0
Kadar kreatinin darah (mg/dl)	≥2	1
	<2	0
Durasi total ischemic time (jam)	>10	1
	≤10	0
Kadar glukosa darah (mg/dl)	>180	1
	≤180	0
Tekanan darah sistolik (mmHg)	≤100	1
	>100	0
Usia	≥63	1
	<63	0

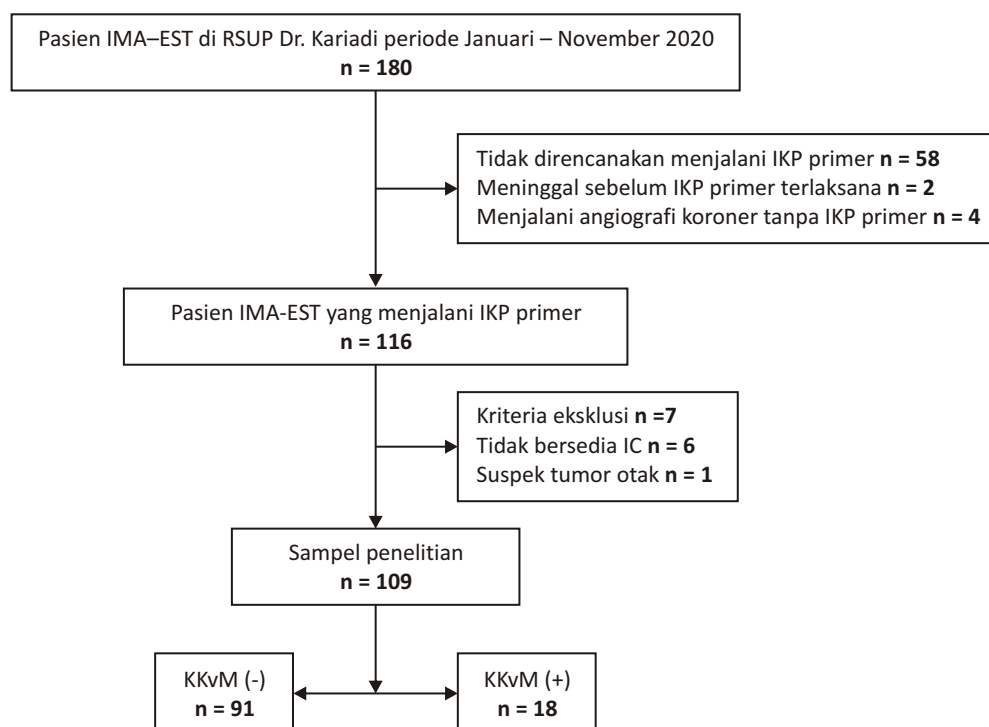
skor risiko KARIADI dengan rerata KKvM yang benar-benar terjadi dalam penelitian ini. *Calibration slope* (*slope* beta) adalah ukuran kesesuaian antara risiko luaran yang diprediksi skor risiko KARIADI dengan yang diobservasi di seluruh kisaran prediksi. Statistik-c (*concordance*) merupakan kuantifikasi dari kemampuan diskriminasi suatu model, di mana nilai c sama dengan area di bawah kurva ROC.

Penelitian ini telah mendapatkan keterangan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan nomor 458/EC/KEPK-RSDK/2020.

HASIL

Alur pengumpulan sampel ditunjukkan pada Gambar 1 dan karakteristik dasar dari total 109 sampel penelitian validasi ini beserta data original yang digunakan untuk menderivasi skor risiko KARIADI ditampilkan pada Tabel 2. Dalam evaluasi selama rawat inap paska IKP primer, KKvM terjadi pada 18 sampel (16,5%), dengan komponen kematian pada 9 sampel, syok kardiogenik pada 4 sampel, edema paru akut pada 2 sampel, dan aritmia pada 3 sampel.

Perbandingan antara angka kejadian KKvM yang diobservasi pada data derivasi dan validasi dengan prediksi KKvM berdasarkan skor risiko KARIADI ditunjukkan pada Gambar 2. Sementara itu, plot kalibrasi



Gambar 1. Alur pengumpulan sampel penelitian

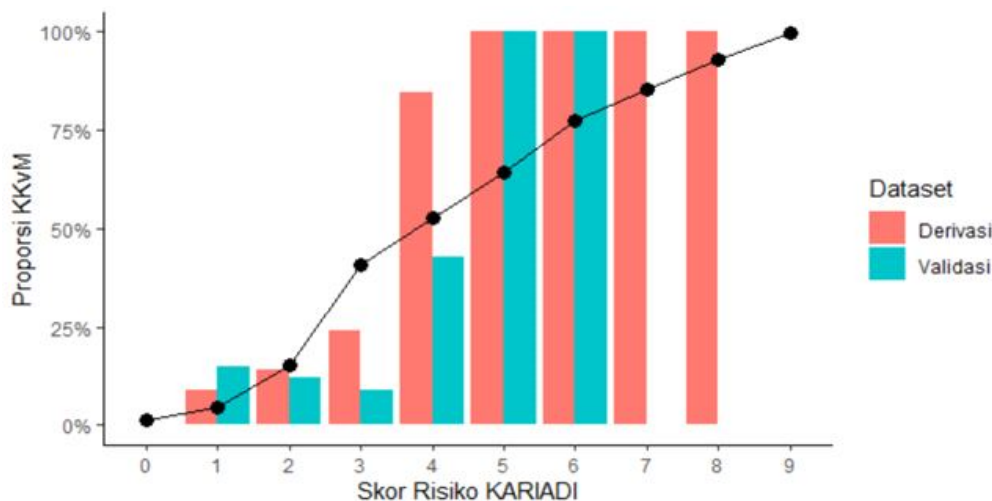
TABEL 2
Karakteristik dasar dari kohort validasi dibandingkan dengan kohort derivasi skor risiko KARIADI

Variabel	Data Derivasi (n=208)	Kohort Validasi (n=109)	Kohort Validasi KkVm (-) (n=91)	Kohort Validasi KkVm (+) (n=18)
Usia, tahun	55,8 ± 10,0	57,8 ± 9,3	57,5 ± 9,3	59,2 ± 9,3
Jenis kelamin				
Laki-laki	166 (79,8%)	86 (78,9%)	71 (78,0%)	15 (83,3%)
Perempuan	42 (20,2%)	23 (21%)	20 (22,0%)	3 (16,7%)
Faktor risiko KV	TDL			
Hipertensi		63 (57,8%)	54 (59,3%)	9 (50%)
Diabetes		64 (58,7%)	53 (58,2%)	11 (61,1%)
Dislipidemia		32 (29,4%)	26 (28,6%)	6 (33,3%)
Active smoker		43 (39,4%)	34 (37,4%)	9 (50%)
Ex-smoker		28 (25,7%)	24 (26,4%)	4 (22,2%)
FH		15 (13,8%)	12 (13,2%)	3 (16,7%)
Menopause		19 (82,6%)	16 (84,2%)	3 (100%)
Riwayat CAD		10 (9,2%)	7 (7,7%)	3 (16,7%)
TD sistolik, mmHg	120,2 ± 26,6	122,8 ± 24,9	127,0 ± 22,6	101,2 ± 25,7
Frekuensi detak jantung, kali/menit	81,2 ± 24,4	77,5 ± 19,6	77,7 ± 17,0	76,4 ± 30,2
Kelas Killip				
1	164 (78,9%)	95 (87,1%)	81 (89,0%)	14 (77,8%)
2	22 (10,6%)	9 (8,3%)	8 (8,8%)	1 (5,55%)
3	3 (1,4%)	3 (2,8%)	1 (1,1%)	2 (11,1%)
4	19 (9,1%)	2 (1,8%)	1 (1,1%)	1 (5,55%)
Lokasi infark anterior	98 (47,1%)	56 (51,4%)	47 (51,6%)	9 (50%)
IMT, kg/m ²	TDL	25,2 ± 3,0	25,2 ± 2,9	25,3 ± 3,6
Kreatinin, mg/dL	1,13 (0,95 – 1,4)	1,10 (0,95 – 1,40)	1,10 (0,95 – 1,30)	1,68 (0,99 – 2,00)
Glukosa darah, mg/dL	156 (123 – 239)	147 (113 – 248)	130 (110 – 228)	206 (177 – 319)
Door-to-wire crossing, jam	2,8 (1,8 – 4,2)	3,3 (2,3 – 4,4)	3,3 (2,3 – 4,4)	3,8 (2,7 – 4,6)
Total ischemic time, jam	8,0 (5,6 – 11,3)	10,2 (7,5 – 14,9)	9,7 (7,2 – 12,4)	14,9 (9,6 – 20,2)
CAD vessel disease				
1	56 (26,9%)	35 (32,1%)	31 (34,1%)	4 (22,2%)
2	72 (34,6%)	29 (26,6%)	22 (24,2%)	7 (38,9%)
3	80 (38,5%)	45 (41,3%)	38 (41,7%)	7 (38,9%)
IRA	TDL			
LAD		56 (51,4%)	48 (52,7%)	8 (44,4%)
LCx		9 (8,3%)	8 (8,8%)	1 (5,6%)
RCA		43 (39,4%)	35 (38,5%)	8 (44,4%)

Variabel	Data Derivasi (n=208)	Kohort Validasi (n=109)	Kohort Validasi KKvM (-) (n=91)	Kohort Validasi KKvM (+) (n=18)
LM		1 (0,9%)	0	1 (5,6%)
<i>Final TIMI flow</i>				
3	191 (91,8%)	96 (88,1%)	81 (89,0%)	15 (83,3%)
2	16 (7,7%)	12 (11,0%)	9 (9,9%)	3 (16,7%)
1	1 (0,5%)	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0
Panjang stent total, mm	TDL	33 (24 – 49)	33 (24 – 52)	34 (28 – 45)
Skor risiko Kariadi				
Killip >2	22 (10,6%)	5 (4,6%)	2 (2,2%)	3 (16,7%)
<i>Final TIMI flow</i> <3	17 (8,2%)	13 (11,9%)	10 (11,0%)	3 (16,7%)
Kreatinin ≥2 mg/dL	17 (8,2%)	5 (4,6%)	1 (1,1%)	5 (27,8%)
<i>Total ischemic time</i> >10 jam	70 (33,7%)	57 (52,3%)	45 (49,5%)	12 (66,7%)
Glukosa darah >180 mg/dL	78 (37,5%)	38 (34,9%)	26 (28,6%)	12 (66,7%)
TD sistolik ≤100 mmHg	55 (26,4%)	23 (21,1%)	13 (14,3%)	10 (55,5%)
Usia ≥63 tahun	55 (26,4%)	28 (25,7%)	24 (26,4%)	4 (22,2%)
Total skor	1 (0 – 2)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2,5 (1,25 – 4,75)
KKvM	41 (19,7%)	18 (16,5%)	–	–

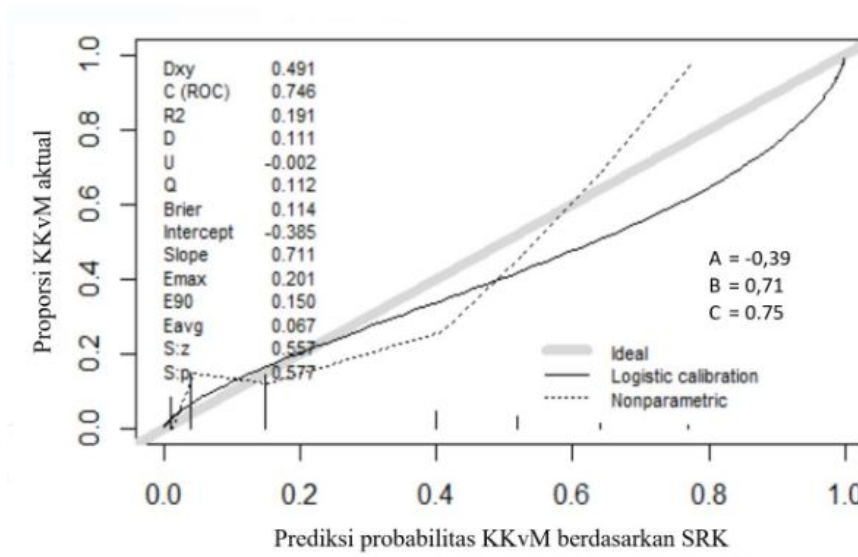
Nilai yang ditampilkan adalah rerata ± SD, median (interquartile range), atau n (%).

CAD, coronary artery disease; IKP, intervensi koroner perkutan; IMT, indeks massa tubuh; IRA, infarct related artery; KKvM, kejadian kardiovaskular mayor; KV, kardiovaskular; LAD, left anterior descending; LCx, left circumflex; RCA, right coronary artery; TD, tekanan darah; TDL, tidak dilaporkan.

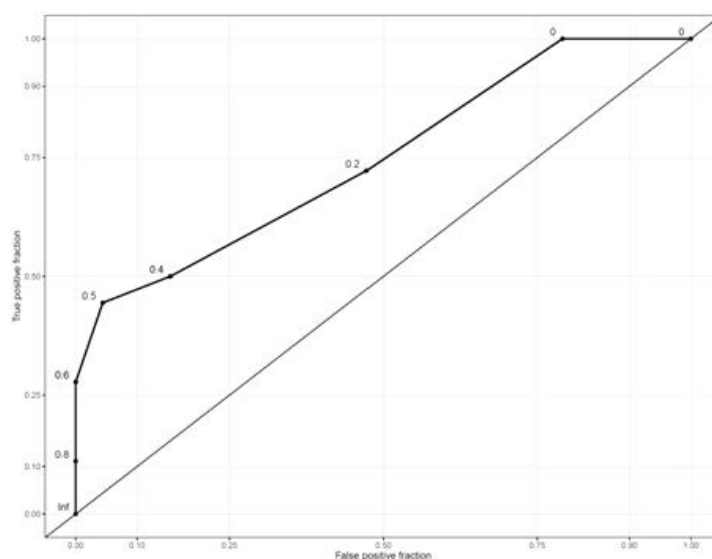


Derivasi	0	8.9	14.3	24	84.6	100	100	100	100	-
Validasi	0	14.7	12.1	9.1	42.9	100	100	-	-	-
Prediksi	1.2	4.5	15.2	40.9	52.7	64.1	77.5	85.3	92.8	99.9

Gambar 2. Perbandingan proporsi kejadian kardiovaskular mayor yang diobservasi pada kohort derivasi dan validasi vs. prediksi



Gambar 3. Plot kalibrasi skor risiko KARIADI
A, alfa/calibration-in-the-large; B, beta/calibration slope; C, c-statistic; KKvM, kejadian kardiovaskular mayor; SRK, skor risiko KARIADI.



Gambar 4. Kurva receiver-operating characteristic skor risiko KARIADI pada kohort validasi

skor risiko KARIADI ditunjukkan pada Gambar 3. Interpretasi alfa dan beta serta visualisasi dari plot kalibrasi menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI memiliki performa kalibrasi yang kurang baik, karena terdapat ketidaksesuaian antara prediksi probabilitas KKvM dengan kenyataan. Secara kuantitatif, performa kalibrasi skor risiko KARIADI memiliki nilai alfa -0,39 dan beta 0,71.

Dari aspek diskriminasi, *c-statistic* skor risiko KARIADI dalam memprediksi KKvM adalah 0,75 (IK95% 0,62–0,87), dengan kurva receiver-operating

characteristic ditunjukkan di gambar 4. Berdasar parameter tersebut, skor risiko KARIADI dinilai memiliki performa diskriminasi sedang¹² atau *possibly helpful discrimination*.¹³

Penelitian derivasi skor risiko KARIADI⁷ mendapatkan titik potong terbaik pada skor ≥ 3 , dengan sensitivitas 87,8% dan spesifisitas 64,7%. Namun, saat skor ≥ 3 diterapkan pada data validasi ini, didapatkan sensitivitas 50%, spesifisitas 84,6%, *positive predictive value* 39,1%, dan *negative predictive value* 89,5%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI menunjukkan performa kalibrasi yang kurang baik dengan performa diskriminasi sedang. Secara umum, ada dua faktor utama yang dapat mempengaruhi validitas, yaitu *case-mix* dan koefisien.¹⁴

Dalam validasi ini, model skor risiko KARIADI diaplikasikan tanpa mengubah prediktor, sistem penilaian, dan luaran. Hal tersebut dimaksudkan supaya distribusi prediktor dan luaran tidak berbeda antara data derivasi dan validasi (*case-mix* serupa). Meskipun demikian, tetap terdapat perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian awal derivasi skor risiko KARIADI, yaitu dalam hal kriteria inklusi. Asrial dkk menggunakan batasan awitan IMA-EST ≤ 48 jam, sementara penelitian ini tidak menggunakan batasan awitan waktu tersebut karena menganut konsep IKP primer sesuai dengan panduan praktik klinik (PPK) IMA-EST dari *European Society of Cardiology*¹⁵ (ESC) yang dipublikasikan pada tahun 2017. Hal ini sesuai dengan periode waktu penelitian Asrial dkk yang menggunakan data periode 2015–2018, sementara penelitian validasi ini dilakukan pada tahun 2020. Perbedaan yang kedua adalah penelitian validasi ini berupa kohort prospektif, sementara penelitian derivasinya berupa kohort retrospektif. Yang ketiga, terdapat perbedaan *setting* klinis dengan adanya pandemi COVID-19 sejak Maret 2020, yang mempengaruhi pola pasien, pola praktik, dan luaran.¹⁶

Meskipun terdapat perbedaan dalam kriteria inklusi yang dikhawatirkan dapat menyebabkan perbedaan *case-mix* antara data derivasi dengan validasi, kenyataannya hanya didapatkan 1 sampel penelitian dengan onset >48 jam. Ketika sampel tersebut tidak diikuti dalam analisis, hasil validasi yang yang didapatkan (A -0,43; B 0,73, C 0,75) tidak berbeda dengan analisis yang ditampilkan di Gambar 3. Perbedaan dalam pengumpulan data secara retrospektif pada derivasi dan prospektif pada validasi juga diharapkan tidak mempengaruhi *case-mix*, karena kedua penelitian tersebut adalah kohort. *Case-mix* akan terpengaruh bila desain dari penelitian yang retrospektif berupa *case-control* sehingga berpotensi menyebabkan perbedaan distribusi dari luaran yang diobservasi.¹⁴

Faktor kedua yang dapat mempengaruhi validitas adalah perbedaan koefisien regresi. Penyebab yang paling penting dari perbedaan ini adalah *setting* penelitian yang berbeda antara derivasi dengan validasi; isu ini telah dibahas dan disinggirkan pada pembahasan mengenai *case-mix*. Penyebab yang kedua adalah koefisien regresi seringkali diestimasi secara kurang tepat karena *overfitting* model/skor risiko terhadap data derivasi. *Overfitting* cenderung terjadi pada model yang dikembangkan dari sampel dengan jumlah yang kecil dengan (kandidat) prediktor yang banyak. *Shrinkage* dari

koefisien regresi dapat mencegah *overfitting*, namun seperti telah dilaporkan di berbagai penelitian, langkah ini seringkali tidak dilakukan pada berbagai model prediksi yang dipublikasikan.^{14,17} Skor risiko KARIADI dikembangkan dari 208 sampel penelitian dengan menguji 13 kandidat prediktor dan proses *shrinkage* koefisien regresi tidak dilaporkan;⁷ maka dari itu terdapat kemungkinan koefisien kurang sesuai karena *overfitting* model.

Terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan performa kalibrasi skor risiko KARIADI yang kurang baik. Yang pertama adalah faktor *sampling distribution* dan *central limit theorem* yang menyatakan bahwa distribusi sampel dari suatu statistik atau penelitian akan semakin mendekati distribusi normal atau yang diharapkan seiring dengan peningkatan jumlah sampel.¹⁸ Sementara itu, pada kohort validasi ini, pasien dengan skor 3 berjumlah sebelas sampel, skor 5 berjumlah tiga sampel, dan skor 6 berjumlah dua sampel; hal tersebut dapat menjadi penyebab ketidaksesuaian distribusi KVM yang diprediksi dengan yang aktual.

Kemungkinan yang kedua adalah populasi dengan skor risiko KARIADI yang tinggi yang kurang terwakili. Pada kohort validasi terdapat tiga sampel dengan skor 5; dua sampel dengan skor 6; dan tidak ada sampel dengan skor 7–9. Pada kohort derivasi dengan jumlah sampel yang lebih banyak pun hanya terdapat lima sampel dengan skor 5; empat sampel dengan skor 6; satu sampel dengan skor 7; dua sampel dengan skor 8; dan tidak ada sampel dengan skor 9. Hal ini menunjukkan bahwa populasi dengan skor risiko KARIADI yang tinggi kurang terwakili, baik pada kohort derivasi maupun validasi. Pada pengumpulan sampel kohort validasi, terdapat dua pasien yang meninggal saat menunggu IKP primer (Gambar 1), di mana keduanya memiliki profil risiko tinggi. Di samping itu, kemungkinan adanya *risk-treatment paradox*¹⁹ juga dapat berkontribusi pada rendahnya jumlah dan proporsi pasien risiko tinggi yang menjalani IKP primer.

Kemungkinan yang ketiga adalah skor risiko KARIADI memang memiliki kalibrasi yang kurang sesuai. Performa kalibrasi skor risiko KARIADI divalidasi secara internal hanya dengan menggunakan uji Hosmer & Lemeshow, di mana uji tersebut sudah tidak dianjurkan lagi karena memiliki kekuatan statistik yang terbatas untuk mengevaluasi kalibrasi yang buruk dan uji tersebut sensitif terhadap pengelompokan dan ukuran sampel. Di samping itu, uji Hosmer & Lemeshow tidak dapat menunjukkan besaran atau arah dari kalibrasi yang kurang baik, sehingga plot kalibrasi lebih dianjurkan.^{14,17} Meskipun validasi internal menyatakan bahwa skor risiko KARIADI memiliki kalibrasi yang baik dengan $p > 0,05$ pada uji Hosmer & Lemeshow,⁷ kohort derivasi juga memiliki kurva kalibrasi yang kurang sesuai, seperti yang telah ditunjukkan pada Gambar 3. Ketika uji Hosmer & Lemeshow dilakukan pada data

validasi, hasil yang didapatkan adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara KKvM yang diprediksi dengan yang diobservasi, dengan $p = 0,096$; tidak sesuai dengan visualisasi dan perhitungan alfa dan beta dari plot kalibrasi. Maka dari itu, uji Hosmer & Lemeshow tidak digunakan untuk menentukan performa kalibrasi dalam penelitian ini.

Sementara itu, dari aspek diskriminasi, skor risiko KARIADI memiliki *c-statistic* 0,75 yang berarti bahwa pasien yang mengalami KKvM memiliki peluang sebesar 75% untuk memiliki skor risiko KARIADI yang lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami KKvM. Secara analogi, jika kita membandingkan skor risiko KARIADI satu orang pasien yang mengalami KKvM dengan seratus orang pasien yang tidak mengalami KKvM, maka skor satu pasien tersebut diharapkan akan lebih tinggi daripada skor 75 dari seratus pasien lainnya.^{12,13,20}

Dengan mengacu pada *c-statistic*, skor risiko KARIADI memiliki performa sedang atau *possibly helpful discrimination*. Bila diterapkan secara retrospektif pada pasien yang sudah mengalami KKvM, lalu dibandingkan dengan skor risiko KARIADI pasien-pasien yang tidak mengalami KKvM, kemungkinan besar (75%) skor risiko KARIADI akan memberikan nilai yang lebih tinggi pada pasien yang mengalami KKvM tersebut.^{13,14}

Penggunaan *cut off* skor risiko KARIADI ≥ 3 , seperti yang dianjurkan dalam penelitian derivasi, memberikan gambaran skor dengan *threshold* yang cukup tinggi dengan hasil *false positive rate* yang rendah (spesifisitas 84,6% ~ *false-positive rate* 15,4%); namun, hanya 50% pasien yang pada akhirnya akan mengalami KKvM yang dapat teridentifikasi dengan benar. Ketika *threshold* diturunkan, sensitivitas akan meningkat, namun dengan angka positif palsu yang meningkat (gambar 10, titik skor ≥ 2 , sensitivitas 72,2% dengan *false positive rate* 47,3%). Maka dari itu, secara hipotetis, pemilihan *cut off* skor risiko KARIADI kembali kepada tujuan yang diharapkan dari penggunaan skor tersebut. Jika tenaga kesehatan memerlukannya untuk memprediksi dengan tepat pasien-pasien mana saja yang akan mengalami KKvM selama rawat inap (negatif palsu tidak ada atau minimal), maka pemilihan *cut off* yang rendah akan menjadi lebih sesuai (misal *cut off* ≥ 1 dengan *false negative rate* 0% atau *cut off* ≥ 2 dengan *false negative rate* 27,8%). Jika tujuan penggunaan skor yang diharapkan adalah memprediksi dengan tepat pasien-pasien mana saja yang tidak akan mengalami KKvM selama rawat inap (positif palsu tidak ada atau minimal), maka pemilihan *cut off* yang tinggi akan menjadi lebih sesuai (misal *cut off* ≥ 4 dengan *false positive rate* 4,4% atau *cut off* ≥ 5 dengan *false negative rate* 0%).¹³ Meskipun demikian, skor risiko KARIADI memiliki kalibrasi yang kurang baik, sehingga jika digunakan secara prospektif untuk menstratifikasi risiko, akan terdapat ketidaksesuaian antara prediksi dengan aktual. Maka

dari itu, berdasarkan penelitian validasi ini, secara keseluruhan skor risiko KARIADI belum valid sehingga belum dapat digunakan secara klinis.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yang pertama yaitu perubahan pola pasien yang terjadi akibat pandemi COVID-19. Berbagai artikel telah melaporkan dampak pandemi ini terhadap pasien-pasien IMA-EST, baik dari segi jumlah pasien yang berobat semakin sedikit, onset yang semakin panjang, dan luaran yang semakin buruk.¹⁶ Keterbatasan yang kedua yaitu skor risiko KARIADI memiliki parameter yang kompleks, di mana skor baru dapat dihitung secara lengkap bila pasien telah menjalani IKP primer. Kenyataannya, sebagian pasien dengan IMA-EST tidak menjalani IKP primer, padahal sebagian dari pasien dengan profil risiko tinggi justru berada pada kelompok yang tidak menjalani IKP primer tersebut. Di satu sisi, *setting* yang spesifik (IMA-EST yang menjalani IKP primer) menjadi kelebihan dari skor risiko KARIADI karena menjadi modalitas stratifikasi risiko pada populasi yang spesifik, namun di sisi lain hal tersebut menjadi keterbatasan dari skor risiko KARIADI, karena tidak dapat digeneralisasikan pada kelompok pasien-pasien IMA-EST yang tidak menjalani IKP primer.

Penelitian validasi temporal ini menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI mungkin belum valid dalam memprediksi timbulnya KKvM selama rawat inap pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer. Meskipun skor risiko KARIADI memiliki performa diskriminasi yang sedang, namun performa kalibrasinya kurang baik. Pembaharuan model (*model-updating*), suatu langkah untuk memperbaiki kemampuan prediksi suatu skor risiko, dapat dipertimbangkan dalam penelitian lebih lanjut mengenai skor risiko KARIADI.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V., Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155–2165.
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–957.
3. Dharma S, Andriantoro H, Purnawan I, Dakota I, Basalamah F, Hartono B, et al. Characteristics, treatment and in-hospital outcomes of patients with STEMI in a metropolitan area of a developing country: an initial report of the extended Jakarta Acute Coronary Syndrome registry. *BMJ Open* 2016; 6: e012193.
4. Prara Miftah Rahmi. Major Adverse Cardiovascular Events During Treatment At ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) In Dr. M. Djamil Hospital Padang [Thesis].
5. Arso IA, Setianto BY, Taufiq N, Hartopo AB. In-hospital major cardiovascular events between STEMI receiving thrombolysis therapy and primary PCI. *Acta Med Indones* 2014; 46: 124–130.
6. Sitorus MRP, Ketaren I, Yanti SN. Simplified Clinical Electrocardiogram Score Sebagai Faktor Prediktor Mortalitas pada Pasien Infark Miokard Akut di Intensive Cardiac Care Unit (ICCU) RSUD DR. Soedarso. *Yars Med J* 2016; 24: 166–174.

7. Asrial AA, Herry Y, Anggriyani N, Suhartono, Bahrudin U. KARIADI risk score: an attempt to stratify intensive care needs after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Hear J Supp* 2019;21: F76.
8. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19: 453–473.
9. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338: b375.
10. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338: b605.
11. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemenas MJC, Habbema JDF. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 2005;58: 475–483.
12. Dahlan S. *Penelitian Prognostik dan Sistem Skoring*. Jakarta: Alqa Prisma Interdelta Jatinangor, 2016.
13. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models. *JAMA* 2017;138: 1377–1384.
14. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer, 2009.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39: 119–177.
16. Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arsac C, Laroche C, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6: 210–216.
17. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162: W1–W73.
18. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2003.
19. Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van De Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93: 177–182.
20. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Hear J* 2014;35: 1925–1931.



Original Article

Pola Pemberian Antibiotik di Era Pandemi Covid-19 (Studi Kasus di Rumah Sakit Nasional Diponegoro)

Dominikus Evano Putra¹, Dwi Retnoningrum², Nahwa Arkhaesi³, Setyo Gundi Pramudo⁴

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.578>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 25 Mei 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Dominikus Evano Putra
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
domevano@gmail.com

Latar belakang : Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan kejadian resistensi antibiotik yang pada akhirnya meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan. WHO telah merekomendasikan untuk dilakukan kajian rasionalitas penggunaan antibiotik dalam rangka mengatasi masalah resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND).

Metode : Penilaian kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik dilakukan berdasarkan DDD (*Defined Daily Dose*)/100 pasienhari dan kriteria *van der Meer–Gyssens*. Penelitian dilakukan secara retrospektif pada 86 rekam medis pasien yang didapatkan dengan metode *consecutive sampling*.

Hasil : Terdapat 141 peresepan antibiotik dalam 86 rekam medis. Azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone merupakan antibiotik terbanyak yang digunakan dengan nilai DDD/100 pasien – hari 48,12; 44,01; dan 21,13. Berdasarkan kriteria Gyssens, 35,4% penggunaan antibiotik dengan rasional, 51,1% penggunaan antibiotik dengan tidak rasional, dan 13,5% tidak ada indikasi penggunaan antibiotik. Berdasarkan tipe terapi didapatkan ADE (*Antimicrobial Drug Empiric Therapy*) 89,4% dan ADET (*Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy*) 10,6%.

Simpulan : Secara kuantitas, antibiotik yang paling banyak digunakan adalah azithromycin. Secara kualitas, 35,4% antibiotik digunakan dengan rasional berdasarkan kriteria Gyssens.

Kata kunci : Covid-19; DDD/100 pasien – hari; kriteria Gyssens; penggunaan antibiotik

Antibiotic Prescribing Patterns During The Covid-19 Pandemic (A Case Study at Diponegoro National Hospital)

Abstract

Background : Inappropriate use of antibiotics could increase the incidence of antibiotic resistance, hence increasing morbidity, mortality, and health cost. WHO has recommended to conduct a study of rational use of antibiotics in order to overcome this problem. The aims of this study was to analyze the quality and quantity of antibiotic use in inpatient care facility at Diponegoro National Hospital (RSND).

Methods : Quality and quantity assessment conducted by the use of DDD (Defined Daily Dose)/100 patient–days and the Gyssens criteria. The study was conducted retrospectively at 86 patients' medical records that were obtained by consecutive sampling method.

Results : There were 141 antibiotics prescriptions from 86 medical records. Azithromycin, levofloxacin, and ceftriaxone were the most commonly used and had 48.12; 44.01; and 21.13 DDD/100 patientdays. By Gyssens criteria, 35.4% of antibiotic usage was rational, 51.1% of antibiotic usage was irrational, and 13.5% no indication of the use of antibiotic. Based on the type of therapy, ADE (Antimicrobial Drug Empiric Therapy) 89.4% and ADET (Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy) 10.6%.

Conclusion : In terms of quantity, the most commonly used antibiotic was azithromycin. In terms of quality, 35.4% antibiotic were used rationally according to Gyssens criteria.

Keywords : Antibiotic usage; Covid-19;DDD/100 patient–days; Gyssens criteria

PENDAHULUAN

Peningkatan penggunaan antibiotik yang irasional baik di lingkungan rumah sakit maupun komunitas menimbulkan berbagai macam permasalahan antara lain resistensi antibiotik serta meningkatnya ketidakefektifan pengobatan, morbiditas dan mortalitas, dan biaya pengobatan.¹⁻³ Prevalensi kejadian resistensi antibiotik meningkat di seluruh dunia terutama di Indonesia.^{4,5} Risiko terjadinya resistensi antibiotik dikhawatirkan akan semakin meningkat di masa pandemi Covid-19 yang dikaitkan dengan penggunaan antibiotik secara luas pada pasien Covid-19.⁶ Berdasarkan penelitian kohort retrospektif pada 191 pasien Covid-19 di Wuhan, ditemukan sebanyak 95% pasien diberikan terapi antibiotik.⁷ Resistensi antibiotik merupakan permasalahan kesehatan publik global yang membutuhkan tindakan segera baik dari sektor pemerintah maupun masyarakat. Program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit telah diatur dalam Permenkes RI No.8 tahun 2015, dimana salah satu indikatornya adalah evaluasi dan monitor penggunaan antibiotik di lingkungan rumah sakit.⁸ Evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit dapat dilakukan dengan metode baik kualitatif maupun kuantitatif. Tersedianya data kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di suatu rumah sakit, merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan dalam mengupayakan perbaikan kebijakan yang lebih tepat dalam rangka meningkatkan pemakaian antibiotik secara rasional.⁹

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND) khususnya di masa pandemi Covid-19 dengan harapan data yang dihasilkan dapat dijadikan acuan penggunaan antibiotik yang rasional oleh tenaga kesehatan ke

depannya sehingga dapat menurunkan angka kejadian resistensi antibiotik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan metode pengambilan data secara retrospektif. Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Undip dengan Nomor 69/EC/KEPK/ FK-UNDIP/V/2020.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari hingga Desember 2020 di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Kriteria inklusi penelitian ini adalah (1) rekam medis pasien yang dirawat inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang mendapatkan terapi antibiotik dan (2) berumur ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi (1) data pada rekam medis yang tidak lengkap dan (2) pasien menghendaki pulang paksa.

Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Berdasarkan perhitungan, didapatkan jumlah sampel sebanyak 86 rekam medis. Data diambil dengan cara melakukan ekstraksi data ke dalam formulir evaluasi penggunaan antibiotik. Data kemudian akan di evaluasi secara kualitatif oleh 2 *reviewer* berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* untuk menilai rasionalitas penggunaan antibiotik dengan mempertimbangkan kesesuaian diagnosis, indikasi, regimen dosis, keamanan, dan harga. Data dievaluasi secara kuantitatif oleh peneliti berdasarkan klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Classification*) dan satuan DDD (*Defined Daily Dose*)/100 pasien-hari. Sistem klasifikasi ATC mengategorikan zat aktif ke dalam grup yang berbeda berdasarkan organ atau sistem dimana zat aktif tersebut beraksi secara terapeutik, farmakologi, dan kimiawi. Sedangkan DDD

adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Data hasil evaluasi kemudian akan diolah dan dianalisis secara deskriptif dengan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*).

HASIL PENELITIAN

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan pada bulan Juni – Oktober 2020. Dari 304 nomor rekam medis yang terdapat dalam buku register pasien rawat inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND, diambil sejumlah sampel minimal yaitu 86 rekam medis dengan metode *consecutive sampling* yang terdiri dari 27 pasien Covid-19 dan 59 pasien non-Covid-19, dengan 141 data peresepan antibiotik.

Karakteristik demografi sampel meliputi jenis kelamin dan usia serta distribusi jumlah peresepan antibiotik disajikan dalam Tabel 1.

Dari 86 pasien, pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Jumlah pasien perempuan sebanyak 48 dengan rata-rata usia 52 tahun (17 – 90) dan jumlah pasien laki-laki sebanyak 38 dengan rata-rata usia 55 tahun (28 – 81).

Selama perawatan, pasien mendapatkan peresepan antibiotik dengan rentang satu hingga empat jenis antibiotik. Mayoritas pasien mendapatkan terapi antibiotik tunggal.

Jenis penyakit yang mendapatkan peresepan antibiotik terdiri dari penyakit infeksi bakterial dan non-infeksi bakterial (termasuk penyakit infeksi non-bakterial dan penyakit non-infeksi). Distribusi jenis penyakit pada penelitian ini disajikan dalam Tabel 2.

Kuantitas penggunaan antibiotik dihitung berdasarkan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan satuan *Defined Daily Dose* (DDD). Total dosis penggunaan antibiotik, total DDD, dan DDD/100 pasien-hari baik pada pasien Covid-19 dan non-Covid-19 disajikan dalam Tabel 3.

Berdasarkan perhitungan DDD/100 pasien-hari, antibiotik dengan kuantitas penggunaan terbanyak adalah azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone. Antibiotik dengan kuantitas terbanyak pada pasien Covid-19 adalah azithromycin dan levofloxacin, sedangkan pada pasien non-Covid-19 adalah levofloxacin dan ceftriaxone.

Setelah dilakukan *review* kualitas penggunaan antibiotik, didapatkan distribusi penggunaan antibiotik berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* yang disajikan dalam Tabel 4.

Berdasarkan tabel tersebut, didapatkan bahwa golongan kualitas penggunaan antibiotik terbanyak adalah 0 yaitu pemberian antibiotik tepat atau bijak. Namun, berdasarkan kategori rasionalitas didapatkan bahwa mayoritas antibiotik digunakan dengan tidak rasional atau terdapat indikasi namun tidak tepat.

TABEL 1
Karakteristik Demografi Sampel dan Distribusi Jumlah Peresepan Antibiotik

Variabel	Frekuensi (% total)
Usia (tahun)	
Remaja (12 – 25)	4 (4,7)
Dewasa (26 – 45)	20 (23,3)
Lansia (46 – 65)	43 (50)
Manula (>65)	19 (22,1)
Jenis kelamin	
Laki-laki	38 (44,2)
Perempuan	48 (55,8)
Jumlah Peresepan	
1	47 (54,7)
2	25 (29,1)
3	12 (14)
4	2 (2,3)

TABEL 2
Distribusi Jenis Penyakit

Jenis Penyakit	Frekuensi (% total)
Infeksi Bakterial	81 (57,4)
Abses Hati	2 (1,4)
Gastroenteritis	6 (4,3)
ISK	15 (10,6)
Osteomielitis	4 (2,8)
Pneumonia Non-Covid-19	33 (23,4)
Sepsis	11 (7,8)
SSTI	6 (4,3)
TB Paru	2 (1,4)
Ulkus Diabetikum	2 (1,4)
Non-Infeksi Bakterial	60 (42,6)
CHF	3 (2,1)
CKD	2 (1,4)
Demam Dengue	2 (1,4)
Diabetes Mellitus	4 (2,8)
Keganasan	3 (2,1)
PSCBA	2 (1,4)
Pneumonia Covid-19	44 (31,2)

TABEL 3
Kuantitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Covid-19 dan Non-Covid-19
di Instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND

No.	Nama Antibiotik (ATC)	Total Dosis (g)		Total DDD Antibiotik		DDD/100 pasien-hari†		DDD/100 pasien-hari
		Covid-19	Non Covid-19	Covid-19	Non Covid-19	Covid-19	Non Covid-19	
1.	Ampicillin-Sulbactam (J01CR01)	0	40,5	0	6,75	0	2	0,95
2.	Azithromycin (J01FA10)	82,5	20	275	66,67	73,73	19,78	48,12
3.	Cefotaxime (J01DD01)	0	84	0	21	0	6,23	2,96
4.	Ceftriaxone (J01DD04)	28	272	14	136	3,75	40,36	21,13
5.	Ciprofloxacin (J01MA02)	0	29,6	0	37,2	0	11,04	5,24
6.	Gentamicin (J01GB03)	0	1,76	0	6,73	0	2	0,95
7.	Levofloxacin (J01MA12)	86,25	70	172,5	140	46,25	41,54	44,01
8.	Meropenem (J01DH02)	69	12	23	4	6,17	1,19	3,80
9.	Metronidazole (J01XD01)	0	85,5	0	55,25	0	16,39	7,78
10.	Moxifloxacin (J01MA14)	0,4	0	1	0	0,27	0	0,14
Total		266,15	615,36	485,5	473,6	130,17	140,53	135,08

† Length of Stay (LOS) = 373 (Covid-19); 337 (non-Covid-19); 710 (total)

Kualitas penggunaan antibiotik dengan frekuensi peresepan terbanyak pada pasien Covid-19 yaitu levofloxacin dan azithromycin secara keseluruhan digunakan dengan rasional. Sedangkan, kualitas penggunaan antibiotik dengan frekuensi peresepan terbanyak pada pasien non-Covid-19 yaitu levofloxacin dan ceftriaxone secara keseluruhan digunakan dengan tidak rasional atau terdapat indikasi namun tidak tepat.

DISKUSI

Dalam penelitian ini, kelompok usia terbanyak yang menerima antibiotik adalah lansia dengan rentang usia 46–65 tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian mengenai evaluasi penggunaan antibiotik oleh Lestari dkk di Bangsal Penyakit Dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto yang menunjukkan pasien lansia lebih sering menerima peresepan antibiotik dibandingkan kelompok usia lainnya yakni sebesar

47%.¹⁰ Hal ini dikarenakan pada lansia terjadi proses immunosenescens yang menyebabkan penurunan dan penuaan fungsi sistem imun baik bawaan maupun adaptif sehingga kerentanan terhadap infeksi terutama bakteri meningkat.^{11,12} Berdasarkan karakteristik demografis pasien dalam penelitian ini, sebagian besar berjenis kelamin perempuan. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sukmawati dkk di salah satu rumah sakit pemerintah Provinsi Bali yang menunjukkan bahwa persentase pasien perempuan yang diterapi dengan antibiotik lebih tinggi dibandingkan laki-laki yakni 67%.¹³

Jumlah peresepan antibiotik yang didapatkan pasien merupakan salah satu hal yang harus dievaluasi, mengingat kejadian polifarmasi akan meningkatkan kemungkinan risiko interaksi obat dan biaya pengobatan.¹⁴ Dalam penelitian ini sebagian besar pasien mendapatkan satu jenis peresepan antibiotik dan antibiotik yang diterima masing-masing pasien memiliki rentang 1–4 peresepan. Hasil ini sejalan dengan

TABEL 4
Kualitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Kriteria *van der Meer-Gyssens* pada Pasien Rawat Inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND

Golongan	Jumlah (% total)
0	50 (35,4)
I	5 (3,5)
IIA	12 (8,5)
IIB	0 (0,0)
IIC	1 (0,7)
IIIA	4 (2,8)
IIIB	22 (15,6)
IVA	27 (19,1)
IVB	1 (0,7)
IVC	0 (0,0)
IVD	0 (0,0)
V	19 (13,5)
Kategori Rasionalitas	
Rasional (0)	50 (35,4)
Tidak Rasional (I – IV)	72 (51,1)
Tanpa Indikasi (V)	19 (13,5)

penelitian di Sudan, dimana sebanyak 74% pasien mendapatkan 1–2 persepsan antibiotik.¹⁵ Penelitian serupa oleh Maraha dkk menyatakan sebanyak 68% pasien di bangsal penyakit dalam mendapatkan persepsan antibiotik tunggal.¹⁶

Berdasarkan hasil analisis kuantitatif, didapatkan total nilai DDD/100 *patient-days* sebesar 135,08. Hal ini menunjukkan bahwa dari 100 pasien, total penggunaan antibiotik setiap harinya sebesar 135,08. Dalam penelitian ini kami mendapatkan hasil azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone sebagai antibiotik yang paling sering digunakan. DDD/100 *patient-days* untuk lima antibiotik terbanyak digunakan adalah 48,12 (azithromycin), 44,01 (levofloxacin), 21,13 (ceftriaxone), 7,78 (metronidazole), dan 5,24 (ciprofloxacin). Penelitian terdahulu mengenai evaluasi penggunaan antibiotik setelah penyuluhan PPRA pada kasus penyakit dalam di RSND mendapatkan hasil 34,87 (ceftriaxone), 29,61 (levofloxacin), dan 0,66 (azithromycin).¹⁷ Tampak terdapat penurunan penggunaan ceftriaxone, namun penggunaan levofloxacin dan azithromycin meningkat

secara bermakna. Dalam penelitian ini, dari 86 rekam medis yang telah diekstraksi, 27 diantaranya merupakan pasien dengan diagnosis keluar pneumonia Covid-19. Berdasarkan uji *in vitro* dan *in vivo*, azithromycin dan levofloxacin mencapai konsentrasi yang tinggi di dalam paru dan memiliki manfaat sebagai antivirus, imunomodulator, dan anti bakteri terhadap ko-infeksi atau super infeksi bakteri anaerobkomensal di dalam paru, misalnya *Prevotella* spp., sehingga dapat digunakan sebagai terapi empiris untuk pneumonia Covid-19.^{18–20} Pandemi Covid-19 yang ditetapkan pada bulan Maret 2020 dan besarnya sampel pasien Covid-19 memengaruhi pola pemberian antibiotik di rumah sakit. Berdasarkan algoritme pemberian antibiotik pada pasien Covid-19 di RSND, levofloxacin dan azithromycin merupakan terapi antibiotik empiris pilihan.

Sebanyak 89,4% antibiotik diberikan sebagai terapi empiris dalam penelitian ini. Penelitian *multicenter* mengenai penggunaan antibiotik di bangsal penyakit dalam di Italia mendapatkan hasil 94,8% antibiotik diberikan sebagai terapi empiris.²¹ Penelitian serupa yang dilakukan di Sudan menunjukkan bahwa sebanyak 94% antibiotik digunakan secara empiris.¹⁵ Sebuah survei mengenai pola pemberian antibiotik pada pasien rawat inap di Etiopia mendapatkan hasil sebanyak 1653 antibiotik digunakan secara empiris selama sebelas bulan waktu penelitian.²²

Berdasarkan hasil analisis kualitatif menggunakan kriteria *van der Meer - Gyssens*, sebanyak 35,4% antibiotik diberikan secara rasional, 3,5% tidak rasional karena waktu pemberian antibiotik tidak tepat (I), 8,5% karena dosis antibiotik tidak tepat (IIA), 0,7% karena rute pemberian antibiotik tidak tepat (IIC), 2,8% karena pemberian antibiotik terlalu lama (IIIA), 15,6% karena pemberian antibiotik terlalu singkat (IIIB), 19,1% karena ada antibiotik lain yang lebih efektif (IVA), 0,7% karena ada antibiotik lain yang lebih aman (IVB), dan 13,5% tidak ada indikasi penggunaan antibiotik (V). Hasil ini lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya pada pasien kasus penyakit dalam di RSND, dimana sebanyak 61,9% antibiotik diberikan tanpa indikasi dan hanya 33,3% antibiotik yang diberikan secara rasional.¹⁷ Perbaikan ini dapat dicapai oleh karena peningkatan kesadaran dan pengetahuan klinisi mengenai penggunaan antibiotik secara bijak serta perbaikan sistem pencatatan pada rekam medis.²³

Keterbatasan dari penelitian ini adalah subjek penelitian dalam jumlah yang relatif kecil dan hanya dilakukan di satu sistem rumah sakit di Semarang. Hal ini menyebabkan hasil penelitian tidak dapat digeneralisasikan pada wilayah yang lebih luas. Keterbatasan lainnya dari penelitian ini adalah sistem pencatatan rekam medis masih berbentuk tulisan tangan sehingga bukan tidak mungkin risiko *human error* terjadi selama proses ekstraksi data.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kualitas penggunaan antibiotik pada pasien di Instalasi Rawat Inap RSND berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* adalah 35,4% penggunaan antibiotik secara rasional. Azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone merupakan antibiotik terbanyak yang digunakan.

Perlu dilakukan penyuluhan dan evaluasi penggunaan antibiotik secara bijak yang berkelanjutan, sistematis, dan terjadwal untuk meningkatkan kualitas dan menurunkan kuantitas penggunaan antibiotik.

Diperlukan kerjasama dari berbagai pihak terkait di rumah sakit untuk meningkatkan kegiatan PPRA.

Diperlukan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). The World Medicines Situation [Internet]. 2004 [cited 2020 Mar 9]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en.
- Gaash B. Irrational use of antibiotics. *IJPD*. 2008;5(1):2008-3.
- Otoom S, Culligan K, Al Assoomi B, Al Ansari T. Analysis of drug prescriptions in primary health care centres in Bahrain. 2010;16(5):511-515.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, *et al*. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
- Parathon H, Kuntaman K, Widiastoety TH, Muliawan BT, Karuniawati A, Qibtiyah M, *et al*. Progress towards antimicrobial resistance containment and control in Indonesia. *BMJ*. 2017;358:j3808.
- Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, *et al*. Antibiotic and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta (Indonesia). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- Van der Meer J, Gyssens I. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *CMI*. 2001;7:12-5.
- Lestari PD, Utami ED, Suryoputri MW. Evaluation of Antibiotic Use in Ward of Internal Medicine RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Acta Pharm Indones*. 2018;6(1):20-8.
- Fuentes E, Fuentes M, Alarcon M, Palamo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285-99.
- Fatmah F. Low immunity response in the elderly. *Makara J Heal Res*. 2010;10(1):47-53.
- Sukmawati IGAND, Adijaya MK, Swastini DA. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Tifoid Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Provinsi Bali dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *J Farm Udayana*. 2020;9(1):37.
- Trumic E, Pranjic N, Begic L, Becic F. Prevalence of polypharmacy and drug interaction among hospitalized patients: opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Mater Socio Medica*. 2012;24(2):68.
- Abdalla SN, Yousef BA. Prescribing pattern of antimicrobials in the internal medicine department of Ibrahim Malik Teaching Hospital in Khartoum, 2016. *Pan Afr Med J*. 2019;34.
- Maraha B, Bonten M, Fiolet H, Stobberingh E. Trends in antibiotic prescribing in general internal medicine wards: Antibiotic use and indication for prescription. *Clin Microbiol Infect*. 2020;6(1):41-4.
- Kartika NTM. Kualitas dan Kuantitas Penggunaan Antibiotik pada Kasus Penyakit Dalam Sebelum dan Setelah Penyuluhan PPRA di RSND [Skripsi]. Semarang (Indonesia): Universitas Diponegoro; 2018.
- Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial?. *Clin Drug Investig*; 2020. 683p.
- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch Med Res*. 2020;51(7):741-2.
- Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020;4(2).
- Martolini D, Galie M, Santoro AM, Monno D, Santini C, Terracina D. Antibiotic use in departments of internal medicine of Lazio. *Ital J Med*. 2017;11(4):364-70.
- Demoz GT, Kasahun GG, Hagazy K, Woldu G, Wahdey S, Tadesse DB. Prescribing Pattern of Antibiotics Using WHO Prescribing Indicators Among Inpatients in Ethiopia: A Need for Antibiotic Stewardship Program. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2783-94.
- Al-Homaidan HT, Barrimah IE. Physicians' knowledge, expectations, and practice regarding antibiotic use in primary health care. *IJHS*. 2018;12(3):18.



Original Article

Hubungan Tingkat Ekspresi *Programmed Death Ligand-1* dengan Faktor Prognostik pada Pasien Karsinoma Nasofaring

Franky Yusuf¹, Awal Prasetyo¹, Vega Karlowee¹,
Rizky Widya Nur¹, Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²KSM Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.579>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 27 Mei 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Franky Yusuf
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
franq_yu@yahoo.co.id

Latar belakang : Ekspresi *Programmed death ligand-1* (PD-L1) membuat sel tumor memiliki mekanisme untuk dapat menghindari sistem imun penderita. Hal ini dapat mempengaruhi faktor prognostik pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) seperti usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan stadium tumor melalui aktivitas immunosupresif. Ekspresi PD-L1 diharapkan dapat menjadi biomarker untuk penilaian faktor prognostik dan imunoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat ekspresi PD-L1 dengan faktor prognostik pada KNF.

Metode : Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain belah lintang. Ekspresi PD-L1 diperiksa secara imunohistokimia dengan menggunakan 61 sampel blok parafin, yang telah terdiagnosis sebagai KNF di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Kariadi dari bulan Januari 2017 sampai Juni 2020. Data klinis pasien yang digunakan sebagai faktor prognostik yaitu usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan stadium tumor. Uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan tingkat ekspresi PD-L1 dengan faktor prognostik pada KNF.

Hasil : Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan tipe histopatologi ($p=0,001$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan usia ($p=0,405$), jenis kelamin ($p=0,41$), dan stadium tumor ($p=0,928$).

Simpulan : Tingkat ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan faktor prognostik pada pasien KNF. Namun ekspresi PD-L1 menunjukkan hubungan yang bermakna dengan tipe histopatologi, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan periode yang lebih lama.

Kata kunci : Faktor prognostik; Karsinoma nasofaring; Tingkat ekspresi PD-L1

Correlation of Expression Level Programmed Death Ligand-1 with Prognostic Factors in Nasofaring Carcinoma Patients

Abstract

Background : The expression of Programmed death ligand-1 (PD-L1) makes tumor cells have a mechanism to avoid the patient's immune system. This can affect prognostic factors in NPC patients such as age, gender, histopathological type, and tumor stage through immunosuppressive activity. PD-L1 expression is expected to be a biomarker for prognostic factor assessment and immunotherapy. The objectives of this study was to know the correlation between PD-L1 expression level and prognostic factors in NPC.

Methods : This study used an analytic observational study with a cross-sectional design. PD-L1 expression was examined immunohistochemically using 61 samples of paraffin block, which had been diagnosed as NPC in the Laboratory of Anatomical Pathology, Dr. Kariadi from January 2017 to June 2020. Patient clinical data were used as prognostic factors, namely age, gender, histopathological type, and tumor stage. Chi-Square test was used to determine the relationship between PD-L1 expression level and prognostic factors in NPC.

Results : There was a significant correlation between PD-L1 expression in tumor cells and histopathological type ($p=0.001$). No significant correlation between PD-L1 expression and age ($p=0.405$), gender ($p=0.241$), and tumor stage ($p=0.928$).

Conclusion : PD-L1 expression level is not related to prognostic factors in NPC patients. However, PD-L1 expression showed a significant correlation with histopathological type, so further research is needed with a larger sample and a longer period.

Keywords : Nasopharyngeal carcinoma; PD-L1 expression level; prognostic factor

PENDAHULUAN

Di Indonesia karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan telinga, hidung dan tenggorokan (THT) yang sering ditemukan. Karsinoma nasofaring termasuk dalam lima besar tumor ganas, sedangkan di daerah kepala dan leher menempati urutan pertama dengan persentase hampir 60%.¹ Berdasarkan data dari GLOBOCAN 2020 terdapat 133.354 kasus karsinoma nasofaring (KNF) yang dilaporkan di seluruh dunia.² KNF memperlihatkan pola distribusi yang unik berdasarkan ras dan letak geografis, serta memiliki etiologi yang multifaktorial.^{3,4}

Keterkaitan antara *Epstein Barr Virus* (EBV) dengan sistem imun pada KNF ditandai dengan infiltrasi sel imun di sekitar lesi tumor yang berperan penting dalam progresivitas KNF. *Programmed death-1* (PD-1) dan *Programmed death ligand-1* (PD-L1) merupakan protein yang berperan penting dalam respon imun, bila keduanya berikatan dapat menyebabkan inhibisi pada fungsi sitotoksik / sitolitik dari limfosit sel T (sel T efektor). Mekanismenya melalui jalur pensinyalan sel, siklus sel dan program metabolik sel T aktif. Limfosit sel T limfosit (sel T efektor) yang berperan penting dalam mengeliminasi sel tumor akan berubah menjadi sel T "exhausted" yang tidak efektif untuk mengeliminasi sel tumor sehingga sel tumor dapat menghindari sistem imun.⁵

Terapi target dengan blokade jalur PD-1/PD-L1 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan kanker melalui peningkatan aktivitas antitumor sel T. Keganasan yang terkait dengan *Epstein Barr Virus* (EBV) seperti KNF dapat meningkatkan ekspresi PD-L1 dan telah dilaporkan sebagai faktor prognostik pada KNF.

Faktor-faktor prognostik klasik seperti pembesaran tumor primer (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N) dan metastasis jauh (M) dianggap sebagai faktor prognostik yang paling signifikan. Faktor prognostik lain seperti jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi dapat berperan dalam perkembangan metastasis tumor dan kelangsungan hidup penderita KNF.⁶⁻⁸

Tujuan penelitian adalah mengetahui hubungan antara tingkat ekspresi PD-L1 dengan faktor prognostik pada KNF.

METODE

Penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang pada populasi pasien yang terdiagnosis karsinoma nasofaring di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Januari 2017 sampai Juni 2020. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dan didapatkan sejumlah 61 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah semua kasus karsinoma nasofaring yang telah didiagnosis melalui pemeriksaan histopatologik sedangkan kriteria eksklusi adalah kasus dengan blok parafin yang tidak adekuat untuk diproses lebih lanjut. Data pasien yang digunakan sebagai faktor prognostik seperti usia, jenis kelamin, tipe histopatologi dan stadium tumor diambil dari rekam medik. Pemeriksaan histopatologi dan pewarnaan imunohistokimia PD-L1 dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang dan laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta pada bulan Juni sampai Desember 2020.

Masing-masing sediaan dari blok parafin dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan

3–4 µm kemudian dipanaskan di dalam oven dengan suhu 60°C *overnight*. Sediaan dilakukan deparafinisasi dengan *xylol* dan alkohol. Pulasan imunohistokimia menggunakan metode *labeled streptavidin biotin immunoperoxide complex* dengan antibodi *Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 mouse* (Dako) dengan dilusi 1:50. Pemberian *counterstain* dengan *Mayer's Haematoxylin*, diberi entelan lalu ditutup *deck glass*. Kontrol positif diikutsertakan setiap kali melakukan pulasan. Kontrol positif PD-L1 adalah jaringan plasenta.

Imunoekspresi PD-L1 tampak dengan terwarnainya membran dan atau sitoplasma sel tumor menjadi warna coklat. Imunoekspresi PD-L1 dinilai berdasarkan distribusi (semi-kuantitatif) dan intensitas (semi-kualitatif) yang mengacu pada penelitian Zheng dkk, dengan skor distribusi sebagai berikut: ≤ 5% (0), 6–25% (1), 26–50% (2), 51–75% (3) dan >75% (4), dan skor intensitas sebagai berikut: negatif (0), lemah (1), sedang (2), dan kuat (3). Histoskor/ skor akhir merupakan penjumlahan skor distribusi dan intensitas dengan skor 0 dikategorikan ekspresi negatif, skor 1–2 dikategorikan tingkat ekspresi lemah dan skor ≥ 3 dikategorikan tingkat ekspresi kuat. Penilaian ini dilakukan oleh dua orang ahli patologi anatomi dengan memilih area tumor yang paling representatif untuk menilai ekspresi PD-L1 dan dinilai pada maksimal lima lapang pandang dengan menggunakan pembesaran mikroskop 400x.⁹ Pada penelitian ini, kami menggunakan uji Kappa untuk menilai kesesuaian antar pembaca pertama dan kedua.

Pengolahan data menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 19. Analisis data dengan uji *Chi-Square*. Kemaknaan pada penelitian ini diperoleh jika didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Penelitian telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* yang diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang No.547/EC/KEPK-RSDK/2020.

HASIL

Total sampel dalam penelitian ini sebanyak 61 sampel. Tidak ada sampel yang dieksklusi dalam penelitian ini. Karakteristik klinis dan patologis karsinoma nasofaring ditunjukkan dalam Tabel 1.

Umur pasien KNF pada penelitian ini antara 21–73 tahun dengan rerata 49,5 tahun. Kasus tersering pada laki-laki sebesar 60,7% (37/61) dan stadium penyakit terbanyak ditemukan pada stadium IVa sebesar 52,5% (32/61). Tipe histopatologi yang dominan adalah *undifferentiated non keratinizing squamous cell carcinoma* sebesar 77% (47/61).

Tabel 2 menunjukkan ekspresi PD-L1 pada karsinoma nasofaring. Ekspresi PD-L1 terpulas pada 96,7% kasus (59/61) yang dikategorikan dengan ekspresi negatif 3,3% (2/61), ekspresi lemah 27,9% (17/61) dan

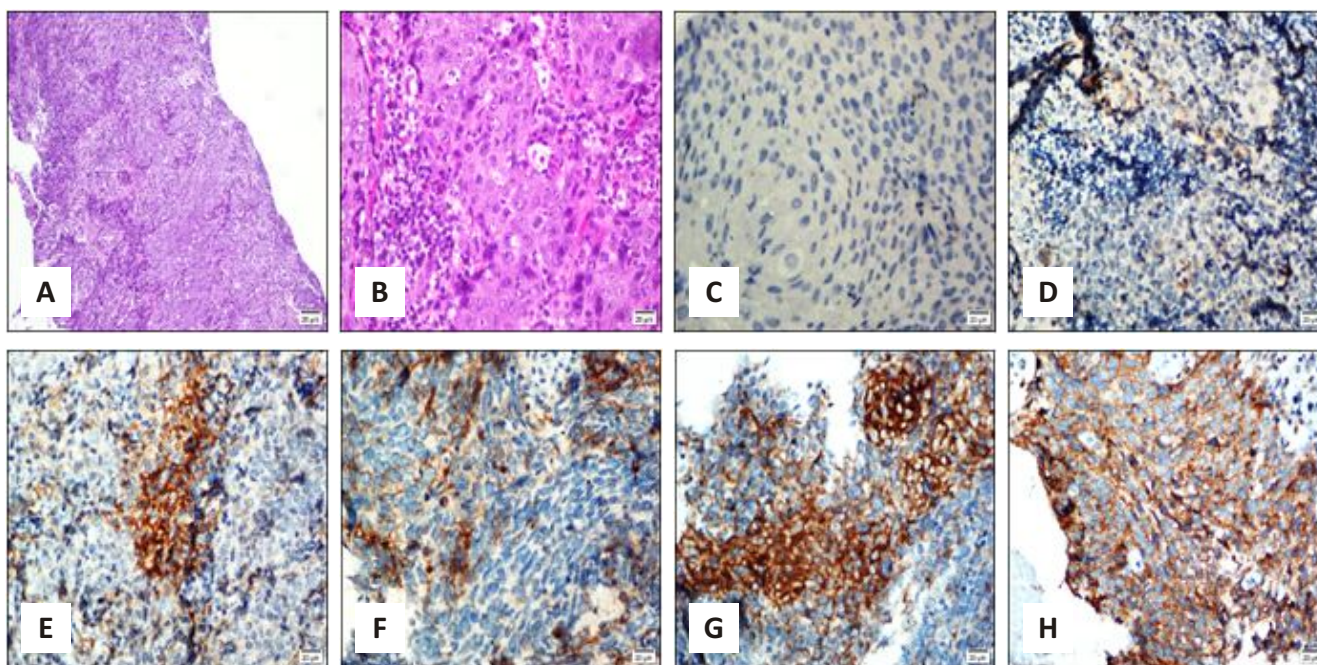
TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Frekuensi	%
Usia		
>46	39	63,9
≤46	22	36,1
Jenis kelamin		
Laki-laki	37	60,7
Perempuan	24	39,3
Klasifikasi T		
0	2	3,3
1	13	21,3
2	14	23,0
3	32	52,5
Klasifikasi N		
0	3	4,9
1	14	23,0
2	40	65,6
3	4	6,6
Klasifikasi M		
0	58	95,1
1	3	4,9
Staging		
I	1	1,6
II	3	4,9
III	22	36,1
IVA	32	52,5
IVB	3	4,9
Histopatologi		
K-SCC	7	11,5
NK-SCC, DIFF	7	11,5
NK-SCC, UNDIFF	47	77,0
Ekspresi PD-L1		
Negatif	2	3,3
Lemah	17	27,9
Kuat	42	68,9

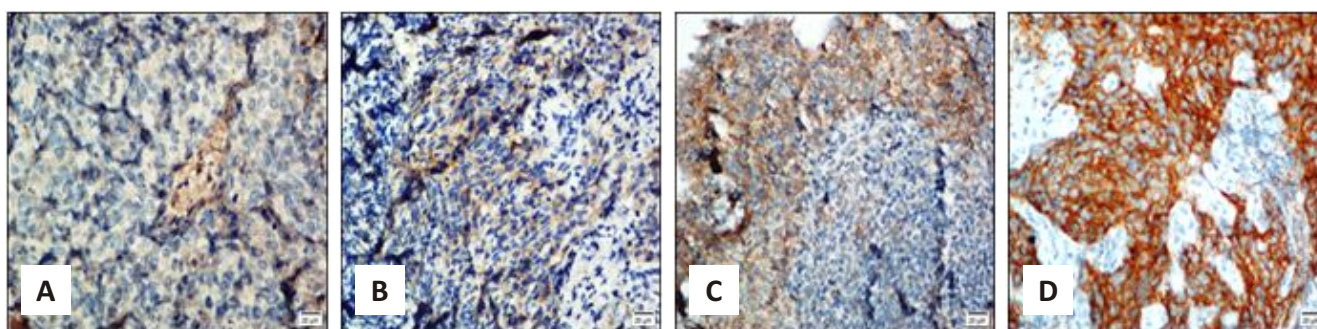
ekspresi kuat 68,9% (42/61) (Tabel 2). Didapatkan nilai $\kappa = 0,891$ yang artinya kategori sangat baik (Tabel 2).

TABEL 2
Hasil uji Kappa ekspresi PD-L1 antar pembaca pertama dan kedua

Intensitas	Negatif	Lemah	Kuat	K	%	Keterangan
I	2	17	42	0,891	89,1%	Sangat baik
II	2	19	40			



Gambar 1. A. Pewarnaan HE pada tumor (pembesaran 40x), B. Pewarnaan HE pada tumor (pembesaran 100x), C–H. Ekspresi PD-L1 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi–kuantitatif (imunohistokimia, pembesaran 400x). C. Skor nol (<5%). D. Skor nol (<5%). E. Skor satu (6 - ≤25%). F. Skor dua (26 - ≤50%). G. Skor tiga (51 - ≤75%). H. Skor empat (>75%).



Gambar 2. A–D. Ekspresi PD-L1 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi–kualitatif (imunohistokimia, pembesaran 400x). A. Skor nol (negatif), B. Skor satu (lemah), C. Skor dua (sedang). D. Skor tiga (kuat).

Tabel 3 menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara tingkat ekspresi PD-L1 dan tipe histopatologi pada karsinoma nasofaring dengan nilai $p=0,001$, sedangkan pada variabel usia, jenis

kelamin, ukuran tumor (T), keterlibatan nodul kelenjar getah bening (N), metastasis jauh (M), dan stadium tumor menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan tingkat ekspresi PD-L1 pada pasien karsinoma

TABEL 3

Tabel hasil uji korelasi ekspresi PD-L1 dan faktor prognostik pada karsinoma nasofaring

Variabel		Ekspresi PD-L1						p
		Negatif		Lemah		Kuat		
		n	%	n	%	n	%	
Usia	>46	2	5,1	12	30,8	25	64,1	0,405
	≤46	0	0	5	22,7	17	77,3	
Jenis kelamin	Laki-laki	2	5,4	8	21,6	27	73	0,241
	Perempuan	0	0	9	37,5	15	62,5	
Klasifikasi T	1	0	0	0	0	2	100	0,914
	2	0	0	4	30,8	9	69,2	
	3	1	7,1	4	28,6	9	64,3	
	4	1	3,1	9	28,1	22	68,8	
Klasifikasi N	0	0	0	1	33,3	2	66,7	0,907
	1	0	0	4	28,6	10	71,4	
	2	2	5	10	25	28	70	
	3	0	0	2	50	2	50	
Klasifikasi M	0	2	3,4	15	25,9	41	70,7	0,303
	1	0	0	2	66,7	1	33,3	
Stadium	I	0	0	0	0	1	100	0,928
	II	0	0	1	33,3	2	66,7	
	III	1	4,5	6	27,3	15	68,2	
	IVA	1	3,1	8	25	23	71,9	
	IVB	0	0	2	66,7	1	33,3	
Histopatologi	K-SCC	0	0	4	57,1	3	42,9	0,001*
	NK-SCC, DIFF	2	28,6	2	28,6	3	42,9	
	NK-SCC,UNDIFF	0	0	11	23,4	36	76,6	

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

nasofaring.

PEMBAHASAN

Peningkatan ekspresi PD-L1 pada berbagai keganasan yang terkait dengan infeksi EBV melalui dua mekanisme yaitu melalui resistensi imun bawaan yang dimediasi oleh jalur onkogenik LMP-1 dan resistensi imun adaptif sebagai respons terhadap sinyal inflamasi seperti IFN- γ . Hal ini merupakan dua mekanisme yang berbeda namun sinergis.^{6,10}

Penelitian ini menunjukkan peningkatan level ekspresi PD-L1 pada sebagian besar sampel sel tumor. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang

melaporkan hasil peningkatan level ekspresi PD-L1 sangat variatif (29–99%). Perbedaan persentase tingkat ekspresi ini bisa disebabkan oleh beberapa hal, pertama, belum adanya nilai standar *cut off* untuk ekspresi PD-L1 pada kasus KNF. Pada penelitian ini menggunakan nilai *cut off* semi-kuantitatif sebesar 5% serupa dengan penelitian yang dilakukan Zheng dkk, sedangkan pada penelitian lainnya menggunakan nilai *cut off* semi-kuantitatif antara 1–10%. Penyebab kedua yaitu perbedaan jumlah sampel penelitian.^{8–12}

Faktor-faktor prognostik yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan stadium tumor. Hasil penelitian didapatkan hubungan bermakna tingkat ekspresi PD-L1 dengan tipe histopatologi pada

KNF. Faktor prognostik lainnya tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan yang bermakna, pada tipe histopatologi tipe *undifferentiated squamous cell carcinoma*.^{9,11} Penelitian pada keganasan lain seperti karsinoma paru dan sarkoma jaringan lunak menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan tipe histopatologi. Hal ini didukung penelitian yang dilakukan oleh Garcia dkk yang menunjukkan bahwa gambaran histopatologi tumor dengan diferensiasi buruk akan mengekspresikan level PD-L1 yang lebih tinggi dibandingkan dengan diferensiasi yang baik pada adenokarsinoma paru. Selain itu juga didukung penelitian lain menunjukkan bahwa hasil ekspresi PD-L1 yang tinggi berhubungan dengan gambaran sel tumor pleomorfik dan *high grade* pada Non *Small Cell Lung Carcinoma*.^{13,14}

Tumor dengan diferensiasi buruk berkaitan dengan *tumor mutational burden* (TMD) yang tinggi, sedangkan tumor dengan diferensiasi yang lebih baik menunjukkan hal sebaliknya. TMD merupakan jumlah total mutasi (perubahan) yang ditemukan pada DNA sel kanker, sehingga tumor dengan diferensiasi yang buruk memiliki frekuensi mutasi DNA yang lebih tinggi dibanding tumor dengan diferensiasi yang baik. Mutasi spesifik tumor pada DNA akan menghasilkan protein baru (neoantigen), protein ini merupakan suatu antigen yang hanya dapat dikenali oleh limfosit sel T CD8+ spesifik tumor (CTL). Neoantigen yang bermutasi ini kemungkinan besar sangat imunogenik dan dapat dianggap sebagai target optimal untuk imunitas sel T endogen dan strategi imunoterapi kanker.^{15,16}

TMD dapat membantu dalam perencanaan pemilihan pengobatan terbaik. Misalnya pada tumor yang memiliki jumlah mutasi yang lebih besar dengan gambaran diferensiasi yang buruk akan merespon lebih baik terhadap imunoterapi tertentu. TMD ini juga telah digunakan sebagai salah satu jenis biomarker pada pemeriksaan berbagai keganasan. Pada kasus KNF, infeksi EBV terdeteksi melalui sekuensing genom spesifik virus dan dihitung sebagai pembacaan per juta basis. TMD dihitung dengan minimal 1.2 Mb DNA yang diekstraksi dan dilaporkan sebagai jumlah mutasi varian pendek pengkodean somatik per *megabase*.^{16,17}

Penelitian yang dilakukan Ali dkk dan Zhang dkk menunjukkan lebih dari 20 mutasi gen yang terlibat dalam KNF dan bisa berbeda menurut subtype histopatologi KNF. Yang tersering diantaranya adalah TP53, ARID1A, CDKN2A, KRAS, CCND1, PIK3CA, IDH2, MYC, APC, PI3K/ mTOR, jalur MAPK, mutasi pada jalur NF- κ B. Dapat disimpulkan bahwa derajat TMD terkait dengan perbedaan subtype histopatologi pada KNF. Hal ini sesuai dengan temuan bahwa mutasi secara keseluruhan berbeda cukup signifikan di seluruh subtype KNF. Kemungkinan terdapat perbedaan respon dari ketiga subtype KNF terhadap terapi anti PD-1/PD-

L1, hal ini disebabkan karena perbedaan relatif dalam produksi neo-antigen oleh subtype KNF tersebut.^{16,17}

Hasil penelitian ini didapatkan faktor prognostik lain seperti jenis kelamin tidak menunjukkan hubungan dengan tingkat ekspresi PD-L1. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dan didapatkan kasus KNF terbanyak pada laki-laki. Hal ini kemungkinan karena efek protektif dari hormon estrogen yang dapat menghambat pertumbuhan sel tumor melalui reseptor estrogen.^{18,19}

Faktor prognostik usia juga menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan tingkat ekspresi PD-L1. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dan didapatkan kasus KNF terbanyak pada usia lebih dari 45 tahun. Hal ini kemungkinan dikarenakan faktor genetik dan lingkungan termasuk modifikasi gaya hidup pada awal kehidupan yang dapat mempengaruhi waktu terjadinya KNF.^{1,19}

Faktor prognostik stadium tumor termasuk ukuran tumor (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N) dan metastasis (M) juga menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan tingkat ekspresi PD-L1. Meskipun demikian, pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan pada tumor dengan ukuran lebih besar dan stadium yang lebih tinggi akan menunjukkan tingkat ekspresi PD-L1 yang kuat. Hal ini didukung penelitian sebelumnya yang menyatakan terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan ukuran dan stadium tumor. Perbedaan ini dapat disebabkan karena sebagian besar kasus ditemukan pada pT4 (52,5%) dan stadium IV (57,4%).^{6,10}

Ekspresi PD-L1 pada sel tumor akan mempengaruhi pertumbuhan ukuran tumor melalui jalur *WASP-interacting protein family member-1* (WIPF1) dan sinyal β -*catenin*. PD-L1 berperan sebagai tumor *promoting factor* terutama melalui pengaturan PI3K/ Akt, *extracellular-signal-regulated kinase* (Erk)/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), β -*catenin* dan menargetkan jalur pensinyalan WIP sehingga menyebabkan proliferasi sel kanker. Target terhadap EMT ini juga menyebabkan migrasi dan invasi dari sel tumor ke jaringan sekitar.^{20,21}

Regulasi epigenetik telah terbukti terlibat dalam ekspresi PD-L1 pada sel kanker. Beberapa microRNAs (miRs) terlibat dalam regulasi ekspresi PD-L1, yang dapat mengikat dan mendegradasi mRNA gen target serta mencegah proses translasi, diantaranya adalah miR-513, miR-570, miR-34a dan miR-200 yang telah diketahui memiliki hubungan terbalik dengan ekspresi PD-L1. MiR-200 secara langsung menargetkan faktor transkripsi yang memicu EMT, termasuk *zinc-finger E-box-binding homeobox 1* (ZEB1) dan ZEB1 sendiri dapat langsung menekan transkripsi dari kedua lokus miR-200. Aksis miR-200/ ZEB1 pada sel kanker mengatur ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam migrasi, invasi dan metastasis pada tempat yang jauh, keduanya

membentuk *loop* umpan balik negatif ganda serta berfungsi sebagai regulasi utama dari program EMT. Dapat disimpulkan bahwa aksis miR-200/ ZEB1 merupakan regulator awal pada PD-L1 yang dapat memodulasi efek dari jalur IFN- γ .^{21,22}

SIMPULAN

Tingkat ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan faktor prognostik seperti usia, jenis kelamin, dan stadium tumor pada pasien KNF. Namun terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan tipe histopatologi, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan periode yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Handayani R, Dewi YA, Madani DZ. Prevalence of nasopharyngeal carcinoma patients in the department of orl-hns Hasan Sadikin general hospital 2010-2017. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC)*. 2020; 02: 01-03. doi: 10.32734/ijnpc.v2i01.3191.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al*. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Prasetyo A. Karsinoma Nasofaring : Insidensi, faktor resiko, karsinogenesis dan diagnosis dini. Semarang. 2015; 22-35.
- Peterson BF, Bell D, El-Mofty SK, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, *et al*, editors. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017: 65-70.
- Qu Y, Wang D, Yang L, *et al*. Expression and clinical significance of programmed death ligand 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(1): 75-81. doi: 10.3892/mco.2018.1633
- Li X, Jiang Y, Zhao S, *et al*. High PD-L1 expression predicts metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Astro*. 2018; 102:E331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.1018>.
- Zhang J, Fang W, Qin T, *et al*. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol*. 2015; 32: 86. doi: 10.1007/s12032-015-0501-6
- Li YF, Ding JW, Liao LM, Expression of programmed death ligand-1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2017 Sep; 7(3): 378-382. doi: 10.3892/mco.2017.1318.
- Zheng L, Cao C, Cheng G, *et al*. Cytomembranic PD-L1 expression in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2017 Nov 16; 10: 5483-5487. doi: 10.2147/OTT.S152007.
- Qu Y, Wang D, Yang L, *et al*. Expression and clinical significance of programmed death ligand 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(1): 75-81. doi: 10.3892/mco.2018.1633.
- Chang AMV, Chiosea SI, Altma A, *et al*. Programmed Death-Ligand 1 Expression, Microsatellite Instability, EpsteinBarr Virus, and Human Papillomavirus in Nasopharyngeal Carcinomas of Patients from the Philippines. *Head and Neck Pathol* (2017) 11: 203-211. doi: 10.1007/s12105-016-0765-y.
- Zhao L, Liao X, Hong G, *et al*. Mismatch repair status and high expression of PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 1631-1640. doi: 10.2147/CMAR.S193878.
- García A, Recondo G, Greco M, *et al*. Correlation between PD-L1 expression (clones 28-8 and SP263) and histopathology in lung adenocarcinoma. *Heliyon*. 2020 Jun; 6(6): e04117. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04117>.
- Kwong FNK, Laggner U, McKinney O, *et al*. Expression of PD-L1 correlates with pleomorphic morphology and histological patterns of non-small-cell lung carcinomas. *Histopathology* 2018 May; 72(6): 1024-1032. doi: 10.1111/his.13466. Epub 2018 Mar 5.
- Goto Y. Tumor Mutation Burden: Is It Ready for the Clinic?. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20; 36(30): 2978-2979. doi: 10.1200/JCO.2018.79.3398.
- Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight*. 2019 Mar 21; 4(6): e126908. doi: 10.1172/jci.insight.126908.
- Ali SM, Yao M, Yao J. Comprehensive Genomic Profiling of Different Subtypes of Nasopharyngeal Carcinoma Reveals Similarities and Differences to Guide Targeted Therapy. *Cancer*. 2017 Sep 15; 123(18): 3628-3637. doi: 10.1002/cncr.30781.
- Xie SH, Yu ITS, Tse LA, *et al*. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: suggestion of a potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer*. 2013 Jan; 49(1): 150-5. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.004. Epub 2012 Aug 11.
- Feng R, Chang ET, Liu Z, *et al*. Reproductive History and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based CaseControl Study in Southern China. *Oral Oncol*. 2019 Jan; 88: 102-108. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.025.
- Yu W, Hua Y, Qiu H, *et al*. PD-L1 promotes tumor growth and progression by activating WIP and β -catenin signaling pathways and predicts poor prognosis in lung cancer. *Cell Death Dis* 11, 506 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2701-z>.
- Chen J, Jiang CC, Jin L3. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Annals of Oncology* 27: 409-416, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdv615.
- Chen L, Gibbons DL, Goswami S, *et al*. Metastasis is regulated via microRNA-200/ ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. *Nat Commun* 2014; 5(article 5241): 1-12. <https://doi.org/10.1038/ncomms6241>.



Original Article

Pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase Penderita Limfoma Non-Hodgkin yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Farryanto Kusulistyo¹, Suprihati¹, Willy Yusmawan¹, Dwi Antono²,
Rery Budiarti², Farokah², Pujo Widodo²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Kelompok Staf Medis Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher, RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.580>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 28 Mei 2021

Afiliasi Penulis:

Bagian Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Farryanto Kusulistyo
Jalan Dr. Sutomo 16, Jawa Tengah,
Semarang 50244,
Indonesia

E-mail:

kusulistyo@gmail.com

Latar belakang : Peningkatan kadar LDH menggambarkan aktivitas tumor termasuk LNH. Koenzim Q10 bekerja sebagai kofaktor dalam Siklus Krebs yang berperan dalam mengatasi kondisi kekurangan ATP karena akumulasi kadar LDH pada pasien LNH. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian koenzim Q10 terhadap kadar LDH penderita LNH yang mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Metode : Penelitian intervensi dengan desain *randomized pre and post test double blind control group design*. Subyek yang ditentukan sebanyak 34 orang. Subjek penelitian adalah penderita LNH yang mendapat kemoterapi dengan pemberian terapi selama 21 hari. Kelompok penelitian dibagi menjadi 2, yaitu kelompok perlakuan (penderita LNH yang mendapat kemoterapi, dan koenzim Q10 100mg/hari) sebanyak 17 orang, serta kelompok kontrol (penderita LNH yang mendapat kemoterapi dan plasebo) sebagai sisanya. Analisis data dengan deskriptif dan uji hipotesis.

Hasil : Terdapat perbedaan signifikan sebelum dan setelah intervensi, dimana terjadi penurunan kadar LDH pada kelompok perlakuan sedangkan pada kelompok kontrol justru terjadi peningkatan kadar LDH.

Simpulan : Suplementasi koenzim Q10 pada pasien LNH yang mendapat terapi standar diduga dapat menurunkan kadar LDH. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada penelitian ini.

Kata kunci : Limfoma Non-Hodgkin; *Lactate Dehidrogenase*; Koenzim Q10, prognosis

The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Lactate Dehydrogenase (LDH) Levels of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Chemotherapy at Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Background : Increased LDH levels reflect tumor activity including LNH. Coenzyme Q10 acts as a cofactor in the Krebs Cycle which plays a role in overcoming ATP deficiency conditions due to accumulated LDH levels in LNH patients. The objectives of this study was to prove the effect of coenzyme Q10 on LDH levels in LNH patients receiving chemotherapy at Dr. Kariadi Hospital, Semarang

Methods : This study was an intervention study with a randomized pre and post test double blind control group design. The subjects were determined as many as 34. The subjects of the study were LNH patients who received chemotherapy with 21 days of therapy. The study group was divided into 2, namely the treatment group (LNH patients who received chemotherapy and coenzyme Q10 100 mg / day) as many as 17 people, and the control group (LNH patients who received chemotherapy and placebo) as the rest. Descriptive data analysis and hypothesis testing.

Results : There was a significant difference before and after the intervention, where there was a decrease in LDH levels in the treatment group while in the control group there was an increase in LDH levels.

Conclusion : Coenzyme Q10 supplementation in LNH patients receiving standard therapy is thought to reduce LDH levels. There is a statistically significant difference in this study.

Keywords : Limfoma Non-Hodgkin, Lactate Dehydrogenase, Coenzim Q10, prognosis

PENDAHULUAN

Limfoma adalah keganasan primer pada Kelenjar Getah Bening (KGB) dan jaringan limfoid, yang berdasarkan tipe histologiknya dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu Limfoma Non Hodgkin (LNH) yang merupakan kasus terbanyak pada kanker kepala dan leher dan Limfoma Hodgkin (LH).¹ Sel-sel tumor dapat menghasilkan enzim *Lactate Dehidrogenase* (LDH) sebagai respon terhadap penurunan *Adenosine Triphosphate* (ATP) dalam sel serta peningkatan asam laktat maupun hasil reaksi oksidatif-reduktif yang menjadi asam piruvat. Mekanisme ini dikenal dengan efek Warburg.²⁻⁴ Kadar LDH dikenal sebagai penanda tumor yang menggambarkan aktivitas tumor, serta penanda sel pada beberapa keganasan yang bersifat agresif termasuk tumor sel germinal, sarkoma dan LNH.⁵

Koenzim Q10 dikenal dengan nama ubiquinone, merupakan nutrient penting dalam aktifitas regulasi enzim untuk membawa berbagai reaksi biokimia yang berpengaruh terhadap penurunan produksi ATP oleh penghambat glikolisis.⁶ Pada sel kanker terjadi peningkatan metabolisme sel melalui jalur yang tidak efektif, menyebabkan ATP yang dihasilkan sangat rendah sehingga terjadi peningkatan laktat sebagai kompensasinya.⁷ Koenzim Q10 bekerja sebagai kofaktor dalam Siklus Krebs yang berperan dalam mengatasi kondisi kekurangan ATP dalam sel melalui reaksi reduksi dan oksidasi.⁶ Sebuah penelitian menyebutkan adanya relevansi biologis dari koenzim pada metabolisme kanker.⁸ Tujuan penelitian adalah mengetahui pengaruh pemberian koenzim Q10 terhadap kadar LDH penderita LNH yang mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian intervensi dengan desain *randomized pre and post test double blind control group design*. Subjek penelitian adalah penderita LNH yang mendapat kemoterapi dengan pemberian terapi selama 21 hari. Sampel yang telah ditentukan sebanyak 34 sampel. Data diambil pada bulan Agustus hingga Oktober 2020. Kelompok penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan (penderita LNH yang mendapat kemoterapi, dan koenzim Q10 100mg/hari) serta kelompok kontrol (penderita LNH yang mendapat kemoterapi dan plasebo). Kadar LDH dinilai sebelum dan setelah intervensi.

Kriteria inklusi adalah semua pasien LNH dengan kadar LDH awal <1000U/L, laboratorium memenuhi syarat kemoterapi (darah rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, dan EKG), serta pasien setuju mengikuti penelitian ini. Kriteria eksklusi diantaranya pasien dengan kelainan sistemik berupa infark miokard, kelainan hati, anemia hemolitik, kelainan ginjal dan paru, serta pasien dengan trauma otot.

Data dilakukan analisis deskriptif dan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. *Ethical Clearance* dan ijin penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian (KEPK) RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

HASIL

Didapatkan 34 subjek penelitian (pasien dengan LNH) yang terbagi atas 17 kelompok perlakuan dan 17 kelompok kontrol, serta sebaran sample berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis histopatologi, siklus kemoterapi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), keterlibatan

TABEL 1
Data Demografi

Variabel		Kelompok				p [‡]
		Perlakuan		Kontrol		
		n	%	n	%	
Jenis kelamin	Laki-laki	11	(64,7)	10	(58,8)	0,725
	Perempuan	6	(35,3)	7	(41,2)	
Usia	≤ 60 tahun	13	(76,5)	14	(82,4)	0,500
	> 60 tahun	4	(23,5)	3	(17,6)	
Histopatologi	DLBCL	11	(64,7)	16	(94,1)	0,193
	NKT Nasal Type	4	(23,5)	1	(5,9)	
	Burkitt Lymphoma	1	(5,9)	0	(0)	
	Diffuse Folikular	1	(5,9)	0	(0)	
Kemoterapi	ICE	2	(11,8)	2	(11,8)	1,000
	CHOP	11	(64,7)	11	(54,7)	
	RCHOP	4	(23,5)	4	(23,5)	
Data diambil saat	Kemoterapi ≤3	10	(58,8)	9	(52,9)	0,730
	Kemoterapi >3	7	(41,2)	8	(47,1)	
ECOG	1	16	(94,1)	16	(94,1)	0,758
	>1	1	(5,9)	1	(5,9)	
Ekstranodal	1 dan 2	8	(47,1)	10	(58,8)	0,492
	≥ 3	9	(56,3)	7	(41,2)	
Stadium	1 dan 2	15	(88,2)	14	(82,4)	0,500
	≥ 3	2	(11,8)	3	(17,6)	

Keterangan: †Chi Square

TABEL 2
Tabel perbedaan LDH awal, akhir dan selisih berdasarkan perlakuan

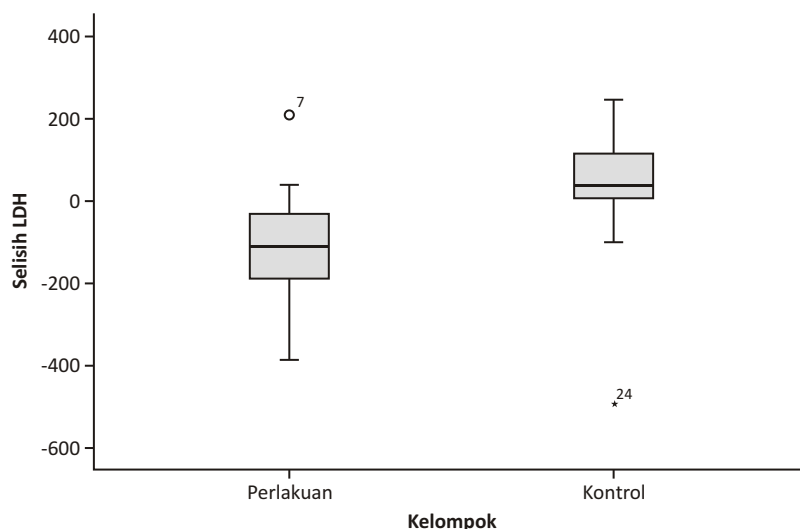
LDH	Kelompok	
	Perlakuan	Kontrol
Awal	494,00 ± 147,69	427,82 ± 156,53
Akhir	394,18 ± 131,67	461,00 ± 102,60
P	0,007 ^{†*}	0,136 [‡]

Keterangan: *Signifikan ($p < 0,05$); †Wilcoxon

ekstranodal, stadium, serta kadar LDH awal.

Tabel 1. Didapatkan hasil tidak signifikan antar dua kelompok ($p > 0,05$), yang berarti variabel perancu tersebut homogen. Analisis uji komparatif dalam satu kelompok menggunakan uji *t* berpasangan (uji parametrik) atau uji *Wilcoxon* (uji non parametrik).

Analisis uji komparatif antara dua kelompok menggunakan uji *t* tidak berpasangan (uji parametrik) atau uji *Mann Whitney* (uji non parametrik). Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $< 0,05$. Perhitungan menggunakan program komputer *Statistical Product and Service Solution* (SPSS).



Gambar 1. Perubahan kadar LDH antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum dan setelah intervensi

Tabel 2. Pada kelompok perlakuan, perubahan kadar LDH awal dan akhir menggunakan *Wilcoxon test*, diperoleh hasil bermakna ($p < 0,05$). Hal tersebut berbeda pada kelompok kontrol terhadap kadar LDH awal dan akhir ($p > 0,05$). Selisih perubahan kadar LDH awal dan akhir pada kedua kelompok dengan menggunakan *Mann Whitney test*, diperoleh hasil signifikan ($p < 0,05$).

Perubahan kadar LDH pada kelompok kontrol dan perlakuan dari sebelum penelitian hingga setelah selesai penelitian tampak pada gambar 1. Penurunan kadar LDH merupakan hal yang diharapkan pada penelitian ini.

PEMBAHASAN

Limfoma adalah keganasan primer pada Kelenjar Getah Bening (KGB) dan jaringan limfoid, yang berdasarkan tipe histologiknya dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu Limfoma Non Hodgkin (LNH) yang merupakan kasus terbanyak pada kanker kepala dan leher dan Limfoma Hodgkin (LH).¹ LNH dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan walaupun amat jarang dapat berasal dari sel *Natural Killer* (NK) yang berada di sistem limfe.⁹ LNH menduduki urutan ke-6 keganasan yang sering terjadi baik di Indonesia⁹ dan Thailand pada tahun 2014.¹⁰ Globocan untuk Indonesia pada tahun 2018, mencatat 14.164 kasus baru LNH, dimana 7.565 diantaranya meninggal dunia karena LNH. Hal tersebut membuatnya menduduki peringkat ke-7 angka kejadian kanker dan peringkat ke-9 penyebab kematian karena kanker tersering di Indonesia.¹¹ Angka kejadian LNH di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi, Semarang pada bulan Januari 2015 Mei 2017 mencatat insiden terbanyak, yaitu sebesar 60 kasus.¹²

Penelitian mengikutsertakan 34 pasien LNH dengan usia terendah 19 tahun dan tertinggi 65 tahun. Kelompok usia terbanyak <60 tahun, serta jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak (21 orang) dibandingkan perempuan (13 orang). *International Prognostic Index* (IPI) adalah alat prognostik yang kuat yang dikembangkan lebih dari 20 tahun yang lalu berdasarkan pada karakteristik klinis.¹³ Pada IPI, jenis kelamin tidak termasuk dalam faktor yang mempengaruhi prognosis pasien, namun faktor usia diatas 60 tahun dapat memperburuk prognosis pasien.^{13,14} Penelitian lain menyebutkan bahwa pada pasien dengan LNH, faktor usia dan jenis kelamin selalu merupakan indikator kelangsungan hidup yang lebih buruk, namun belum ditemukannya alasan yang mendasari.¹⁵

Koenzim Q10 (CoQ10) merupakan koenzim utama untuk ATP dalam mitokondria dan memiliki fungsi sebagai antioksidan intraseluler dalam melindungi membran protein mitokondria dan fosfolipid dari radikal bebas yang terbentuk oleh kerusakan oksidatif.⁸ CoQ10 dipercaya mengatasi kerusakan sel yang diakibatkan oleh sel kanker melalui proses yang telah dikenal dengan efek Warburg. Efek tersebut menyebabkan energi yang dihasilkan sel menurun secara tajam, sehingga memberikan kompensasi berupa penumpukan asam laktat. CoQ10 dapat memberikan efek peningkatan ATP pada sel yang bekerja pada mitokondria, sehingga dapat menurunkan asam laktat.¹⁶ Penelitian yang pernah dilakukan, didapatkan data penurunan kadar LDH yang signifikan pada tikus dengan pemberian koenzim Q10 100mg/hari selama 18 hari.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan histopatologi tersering adalah DLBCL. Hal ini sesuai dengan penelitian

terdahulu yang pernah dilakukan di Asia Tenggara (tahun 2017), bahwa jenis histopatologi terbanyak pada LNH adalah DLBCL.¹⁴ Hasil penelitian tidak didapatkan perbedaan bermakna pada perbedaan jumlah siklus kemoterapi, terhadap perubahan kadar LDH baik pada perlakuan maupun pada kontrol. Penilaian status klinis berdasarkan ECOG dan ada tidaknya keterlibatan ektranodal, juga merupakan faktor yang mempengaruhi prognosis pasien dengan LNH sesuai dengan kriteria IPI dan NCCN-IPI.^{13,18} Pasien dengan ECOG 1 lebih banyak dibandingkan dengan ECOG >1. Hal ini sesuai dengan syarat untuk pasien mendapatkan kemoterapi dimana kondisi pasien harus stabil sebelumnya. Hasil penelitian lain melaporkan bahwa ECOG tidak berkorelasi dengan stadium penyakit pada pasien LNH, namun berhubungan dengan lokasi tumor primer dan ukurannya yang menyebabkan perubahan kondisi klinis pasien, karenanya ECOG merupakan salah satu poin dalam menentukan prognosis pasien LNH.¹³ Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada perbedaan nilai ECOG serta ada-tidaknya keterlibatan ektranodal, terhadap perubahan kadar LDH baik pada perlakuan maupun pada kontrol.

Ann Arbor menilai stadium pasien LNH melalui lokasi benjolan yang terjadi dan berkaitan dengan keterlibatan ektranodal.¹⁴ NCCN-IPI menilai penambahan skor pada faktor-faktor risiko, terkait nilai prognosis.¹³ Pada penelitian ini, subjek dengan LNH kelompok stadium 1 dan 2 sebanyak 29 pasien, sedangkan stadium >3 terdapat 5 pasien. Didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna antara stadium terhadap perubahan kadar LDH baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol. Stadium pada kasus ini juga beragam mulai dari stadium 1 hingga stadium 3, dengan data terbanyak pada stadium 1 yaitu 6 pasien. Pada pasien LNH prognosis menjadi lebih buruk pada stadium III dan IV.¹³

Pada kelompok kontrol penelitian ini didapatkan angka peningkatan kadar LDH terbesar 248 IU/L, dengan histopatologi berupa sel NKT. Kelompok kontrol lainnya yang mengalami peningkatan kadar LDH, didapatkan pada 12 pasien yang semuanya memiliki histopatologi DLBCL. Dua belas pasien tersebut diperoleh data siklus kemoterapi yang beragam mulai dari siklus kemoterapi pertama hingga ke tujuh, dengan data terbanyak pada siklus ke 2 yaitu 3 pasien. Keterlibatan ektranodal didapatkan pada 7 pasien, sedangkan sisanya (5 pasien) tidak mengalami keterlibatan ektranodal.

Pada kelompok perlakuan, didapatkan angka penurunan kadar LDH terbesar sebesar 385 IU/L, dengan histopatologi DLBCL. Kelompok perlakuan lainnya yang mengalami penurunan kadar LDH, didapatkan pada 12 pasien dengan 8 diantaranya dengan histopatologi DLBCL, dan 4 pasien dengan sel NKT. Dua belas pasien tersebut diperoleh data siklus kemoterapi

yang beragam mulai dari siklus kemoterapi pertama hingga ke enam, dengan data terbanyak pada siklus ke 1 dan 2 yaitu masing-masing 3 pasien. Stadium, jumlah siklus kemoterapi, ada tidaknya keterlibatan ektranodal tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar LDH sebelum dan setelah intervensi.

Penilaian kadar LDH sebelum dan sesudah pemberian terapi dilakukan untuk dapat melihat efek pada tiap kelompok (perlakuan dan kontrol). Semua variabel perancu (tabel 2), didapatkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$), yang berarti data variabel perancu homogen. Efek antioksidan terhadap LNH sangat berperan dalam penelitian ini. Efek yang dihasilkan berupa ATP yang sangat diperlukan akibat dari tidak terjadinya fosforilasi oksidatif meskipun pada kondisi cukup oksigen (efek Warburg).⁷ Penambahan ATP ini, membuat sel tidak memerlukan energi jenuh yang berasal dari pengolahan asam laktat yang membuat respon imun tidak bekerja.

SIMPULAN

Terjadi penurunan kadar LDH pada kelompok perlakuan dengan intervensi kemoterapi dan suplementasi koenzim Q10, dan sebaliknya, pada kelompok kontrol dengan intervensi kemoterapi saja terjadi peningkatan kadar LDH pada pasien LNH di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Faktor prognostik lain seperti stadium, ECOG, usia, siklus kemoterapi, dan keterlibatan ektranodal tidak mempengaruhi penurunan kadar LDH penderita LNH yang mendapatkan kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Kami menyarankan pada penelitian kami untuk dilakukan penelitian lebih lanjut pada sampel yang lebih besar. Banyaknya faktor risiko yang mempengaruhi penurunan kadar LDH dapat mempengaruhi hasil yang kami temukan yang memerlukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan penatalaksanaan limfoma non-Hodgkin. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016
2. Level L.D, Ali M. Lactate dehydrogenase level and the response of non hodgkin. 2001;1988(1978)
3. Do C.W. Normal Cell Metabolism, What Cancer Cells Do Differently Hypoxia and the Tumor Environment. 2018;9-12
4. Tan J, Le A. Breast Cancer Metabolism berrant Metabolic Pathways Present in Breast Cancer. 2018;95-106.
5. Purnamasidhi CAW, Suega K, Bakta IM. Association between lactate dehydrogenase levels to the response of non-hodgkin lymphoma in elderly patients who treated with first-line chemotherapy in sanglah general hospital. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(12):1984-6.
6. Jaykaran, Saxena D, Yadav P, Kantharia ND. Non significant P values cannot prove null hypothesis: Absence of evidence is not evidence of absence. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(3):465-6
7. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism:

- Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*. 2017;38(2):119–33
8. Thapa M, Dallmann G. Role of coenzymes in cancer metabolism. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019;(May):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.027>
 9. Kasir DR, Wahid I, Bachtiar H. Artikel Penelitian Hubungan Kadar Laktat Dehidrogenase dengan Stadium Limfoma Maligna Non Hodgkin di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang periode Desember 2009 sampai Maret 2013. 2014;3(2):128–30.
 10. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):28–36.
 11. World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *Int Agency Res Cancer* [Internet]. 2019;256:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
 12. Bakri S, Kusnanto H, Hasanbasri M. Copyright © 2017 by Medical Faculty of Diponegoro University. 2017;2(April):69–74.
 13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, *et al.* An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–42
 14. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, Sancho JM. Is there a role for the international prognostic index in follicular lymphoma? *Ann Hematol*. 2018;97(4):713–5
 15. Pfreundschuh M. Age and Sex in Non-Hodgkin Lymphoma Therapy: It's Not All Created Equal, or Is It? *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2017;37:505–11
 16. Nevzat D. The impact of coenzyme Q10 supplement on the indicators of muscle damage in young male skiing athletes. *Educ Res Rev*. 2015;10(1):75–80.
 17. Ghule AE, Kulkarni CP, Bodhankar SL, Pandit VA. Effect of pretreatment with coenzyme Q 10 on isoproterenol-induced cardiotoxicity and cardiac hypertrophy in rats. *Curr Ther Res - Clin Exp* [Internet]. 2009;70(6):460–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2009.12.004>
 18. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10091):298–310. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
 19. Buruiana S, Robu M, Mazur-nicorici L, Tomacinschii V, Mazur M. Original paper assessing the quality of life in patients with non-hodgkin's lymphoma is a burden or an advantage? 2020;55(3):418–23



Original Article

Perbedaan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik Generasi Kedua Selama kurang dari Empat Bulan dan lebih dari Empat Bulan

Rani Rahayu¹, Faizah Fulyani², Innawati Jusup², Alifiati Fitrikasari³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Bagian Biologi Kedokteran dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.567>

Diajukan: 01 April 2021

Diterima: 11 Juni 2021

Afiliasi Penulis:

Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Rani Rahayu
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H
Tembalang, Semarang 50275,
Indonesia

E-mail:

rani.pataklim@gmail.com

Latar belakang : Skizofrenia merupakan gangguan mental dengan mortalitas dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Antipsikotik generasi kedua merupakan salah satu terapi untuk skizofrenia, namun memiliki efek samping gangguan metabolik yang lebih tinggi dibandingkan antipsikotik golongan pertama, seperti peningkatan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari empat bulan dan lebih dari empat bulan.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Sampel adalah data rekam medis 64 pasien skizofrenia di RSJD Amino Gondohutomo Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu yang mendapatkan terapi kurang dari 4 bulan dan yang mendapatkan terapi selama lebih dari 4 bulan. Uji statistik menggunakan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan antara kedua kelompok.

Hasil : Median kadar gula darah sewaktu pada kelompok yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari empat bulan lebih rendah (116 mg/dl) dibandingkan dengan yang mendapatkan terapi lebih dari empat bulan (121mg/dl). Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua kurang dari empat bulan dan lebih dari empat bulan.

Kata kunci : Skizofrenia, antipsikotik, gula darah sewaktu

The Difference of Non Fasting Blood Glucose Level in Schizophrenic Patient that Received Second-Generation Antipsychotics Therapy less than Four months and longer than Four Months

Abstract

Background : Schizophrenia is a mental disorder with a mortality rate up to three times higher than the general population. Second-generation antipsychotic is the first choice for schizophrenia treatment but has the side effect of metabolic syndrome such as the increase of blood glucose level. The objectives of this study was to examine the difference of blood glucose level in schizophrenic patient that received antipsychotic therapy less than four months and longer than four months.

Methods : This research is an analytic observational study with a cross-sectional design. The data was taken from the medical record data of schizophrenic patients who were hospitalized in Amino Gondohutomo Psychiatric hospital Semarang. Patients were divided into two categories, a group that received treatment for less than four months and a group that received treatment longer than four months. The *Mann Whitney* test was used to examine the difference between the two groups.

Results : The blood glucose median of patients receiving second-generation antipsychotic treatment for more than four months was higher (121 mg/dl) compare to patients receiving treatment less than four months (116 mg/dl) but statistically, the difference was not significant ($p>0.05$).

Conclusion : There was no significant difference in blood glucose levels of the schizophrenic patient that received second-generation antipsychotic therapy longer than four months or less than four months.

Keywords : Schizophrenia, antipsychotic, blood glucose

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronik kompleks dengan prevalensi 1% di seluruh dunia. Di Indonesia prevalensi skizofrenia berkisar antara 0,3–1,1%.¹⁻³ Penderita skizofrenia memiliki mortalitas 2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi sehat dengan sebagian besar penyebabnya adalah penyakit jantung dan pembuluh darah, hal ini dikarenakan gaya hidup penderita skizofrenia seperti tidak bekerja, stres, makanan yang kurang sehat, kurang aktifitas fisik dan konsumsi obat antipsikotik. Antipsikotik merupakan lini pertama untuk terapi skizofrenia.^{4,5} Studi menunjukkan bahwa terapi menggunakan antipsikotik generasi kedua berhubungan dengan resistensi insulin, gangguan metabolisme lemak, penambahan berat badan dan hiperglikemia yang kesemuanya dapat mempengaruhi fungsi jantung dan pembuluh darah serta berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi untuk terjadi sindrom metabolik.⁴

Sindrom metabolik atau sindrom x ditandai dengan abnormalitas metabolisme glukosa dan/atau insulin (intoleransi glukosa, diabetes tipe 2, resistensi insulin), hipertensi, obesitas sentral, dan dislipidemia serta mempengaruhi banyak organ. Prevalensi obesitas dan diabetes secara signifikan lebih tinggi pada penderita skizofrenia dibandingkan populasi umum yaitu obesitas sebesar 50%, sindrom metabolik lebih dari 40%, intoleransi glukosa >25% dan diabetes sebesar 10–15% (2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum). Studi juga menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua untuk terapi skizofrenia, terutama klopazin dan olanzapin dapat menyebabkan

efek samping hiperglikemia dan diabetes.^{5,6} Pada penelitian oleh Gautam S dan Meena PS didapatkan peningkatan signifikan kadar gula darah puasa pada kelompok yang mendapatkan klopazin dan olanzapin selama 4 bulan.⁷ Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua selama kurang dari 4 bulan dan lebih dari 4 bulan berkaitan dengan efek samping hiperglikemia akibat terapi antipsikotik jangka panjang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Sampel berupa data rekam medik pasien skizofrenia yang rawat inap di RSJD Amino Gondohutomo Semarang pada bulan Januari–Desember 2019. Penelitian dilakukan pada bulan September–November 2020. Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 31 data rekam medis pada kelompok kurang dari 4 bulan dan 33 data rekam medis pada kelompok lebih dari sama dengan 4 bulan. Besar sampel diperoleh dengan menggunakan rumus besar sampel untuk beda rerata dua kelompok tidak berpasangan. Pemilihan subjek dengan cara *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien diagnosis skizofrenia berdasarkan rekam medis, mendapat terapi antipsikotik generasi kedua atau kombinasi generasi kedua dan generasi pertama, usia 21–50 tahun, dan aksis III tidak ada diagnosis. Subjek yang mendapat terapi benzodiazepin akan dieliminasi. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar gula

darah sewaktu (kadar gula darah yang diukur tanpa memperhatikan makanan yang dikonsumsi dan keadaan tubuh orang yang diperiksa) sedangkan variabel bebasnya adalah lama terapi antipsikotik generasi kedua.⁸ Data kadar gula darah sewaktu dalam satuan mg/dl dan lama terapi antipsikotik generasi kedua diperoleh dari rekam medis pasien.

Seluruh prosedur penelitian sudah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Data pasien tetap dijaga kerahasiaannya dengan tidak mencantumkan identitas pasien.

Analisa statistik untuk data numerik kadar gula darah sewaktu dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji *Saphiro Wilk*. Karena data berdistribusi tidak normal, kemudian dilakukan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah sewaktu antara kedua kelompok. Analisis data menggunakan program komputer SPSS.

HASIL

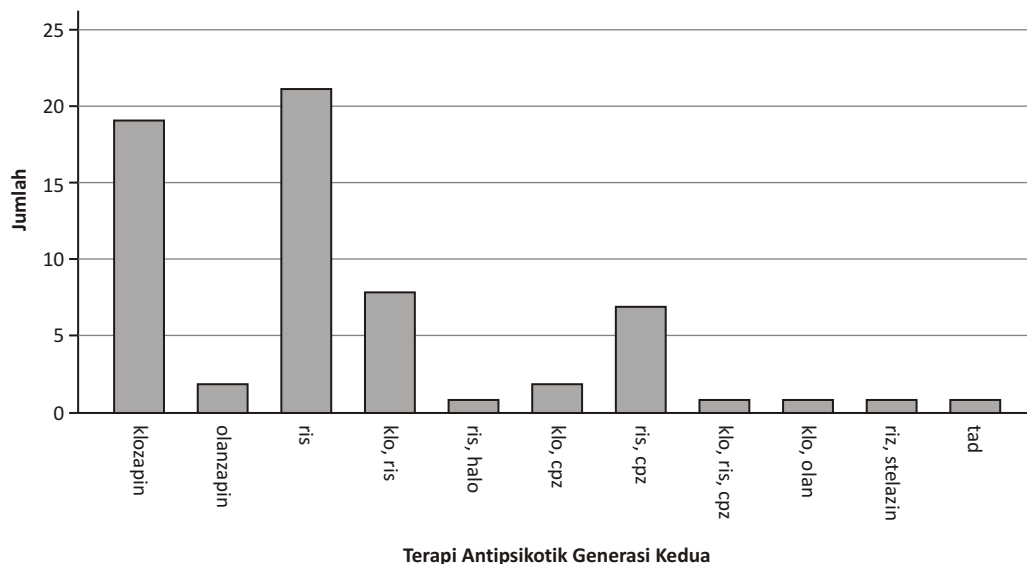
Karakteristik subjek penelitian yang dapat dilihat pada tabel 1, menunjukkan bahwa mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki dengan rata-rata usia 31,33 tahun dan rata-rata Indeks Massa Tubuh (IMT) 21,72 kg/m², pasien paling banyak belum menikah (73,4%), pendidikan terbanyak SMA atau PT (40,6%), asal daerah terbanyak dari luar Semarang (71,9%), diagnosis terbanyak adalah skizofrenia tak terinci (48,4%), dan subjek yang tidak bekerja (57,8%) lebih banyak dibandingkan yang bekerja (42,2%).

Pada gambar 1 didapatkan bahwa antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan adalah risperidon, diikuti klorpromazin lalu kombinasi klorpromazin dan risperidon.

Pada gambar 2, antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan pada kelompok kurang dari empat bulan adalah risperidon, lalu klorpromazin, dan kombinasi risperidon dan klorpromazin. Sedangkan

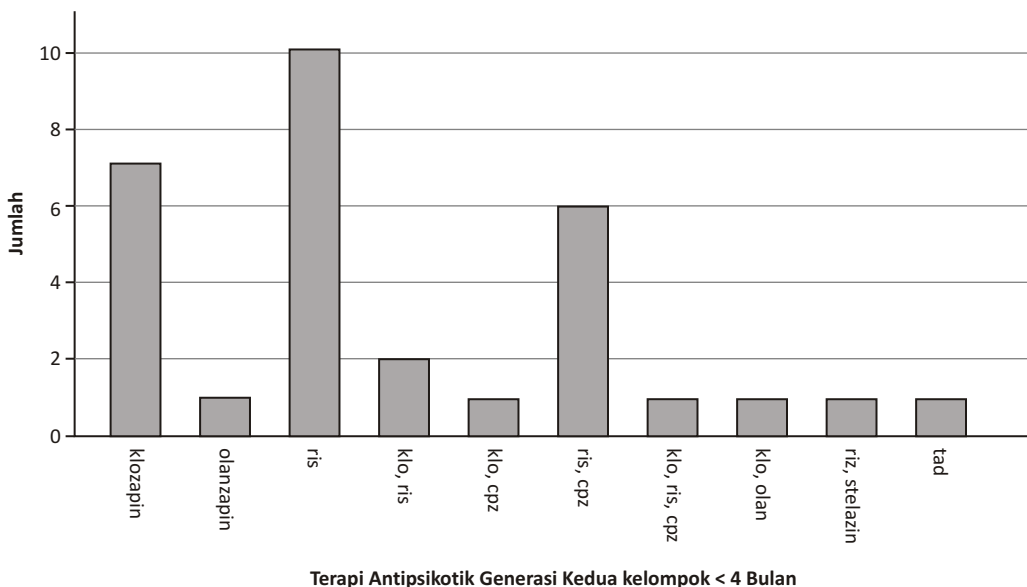
TABEL 1
Karakteristik Subjek

Variabel	F	%	Mean ± SD	Median (min – max)
Jenis kelamin	Laki-laki	50	78,1	
	Perempuan	14	21,9	
Usia			31,33 ± 6,50	30 (21 – 48)
IMT			21,72 ± 1,20	22 (18 – 24,8)
Tingkat pendidikan	Tidak sekolah	3	4,7	
	SD	17	26,6	
	SMP	18	28,1	
	SMA atau PT	26	40,6	
Alamat	Semarang	18	28,1	
	Luar Semarang	46	71,9	
Diagnosis	Skizofrenia paranoid	25	39,1	
	Skizofrenia hebefrenik	1	1,6	
	Skizofrenia katatoik	6	9,4	
	Skizofrenia tak terinci	31	48,4	
	Skizofrenia residual	1	1,6	
Status pernikahan	Menikah	12	18,8	
	Bercerai	5	7,8	
	Belum menikah	47	73,4	
Pekerjaan	Bekerja	27	42,2	
	Tidak bekerja	37	57,8	



Gambar 1. Diagram Penggunaan Antipsikotik pada Seluruh Subjek

Keterangan : Ris = risperidon cpz = klorpromazin
 Klo = klozapin olan = olanzapin
 Halo = haloperidol tad = tidak ada data



Gambar 2. Diagram Penggunaan Antipsikotik Generasi Kedua pada Kelompok kurang dari Empat Bulan

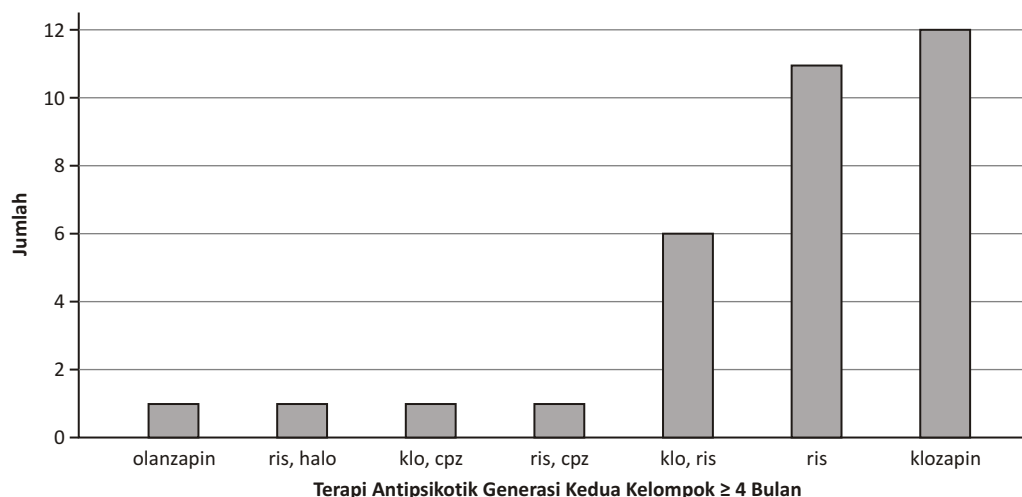
pada gambar 3 dapat diketahui bahwa antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan pada kelompok lebih dari empat bulan adalah klozapin, diikuti risperidon lalu kombinasi klozapin dan risperidon.

Pada tabel 2, didapatkan median kadar gula darah sewaktu pada kelompok yang mendapat terapi antipsikotik generasi kedua lebih dari sama dengan empat bulan (121 mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kelompok kurang dari empat bulan (116 mg/dl).

Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Antipsikotik generasi kedua merupakan pilihan utama terapi untuk skizofrenia karena efek samping ekstrapiramidal yang lebih sedikit tetapi berhubungan dengan terjadinya hiperglikemia. Terapi dengan antipsikotik generasi kedua juga meningkatkan risiko



Gambar 3. Diagram Penggunaan Antipsikotik Generasi Kedua pada Kelompok lebih dari sama dengan Empat Bulan

TABEL 2
Hasil analisa statistik kadar gula darah sewaktu

Variabel	Lama Penggunaan Antipsikotik		p
	< 4 bulan	≥ 4 bulan	
GDS (mg/dl)	116 (91 – 197)	121 (73 – 187)	0,861 [‡]

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); [‡] Mann Whitney

obesitas, diabetes, dan dislipidemia seiring dengan penambahan berat badan.⁹

Pada penelitian ini jumlah subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan pada kedua kelompok. Penelitian yang dilakukan Chaula *et al* di RSJ Aceh didapatkan presentasi jumlah subjek laki-laki 60% dan subjek perempuan 40%.⁹ Hal ini sesuai seperti yang disebutkan pada literatur bahwa penderita skizofrenia lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan, karena onset yang lebih awal pada laki-laki, manifestasi yang buruk, dan respon terhadap antipsikotik yang lebih rendah dibandingkan wanita serta pada wanita terdapat faktor protektif dari hormon estrogen yang memiliki efek antidopaminergik dan penggunaan kontrasepsi.^{1-3,10}

Rata-rata usia subjek penelitian adalah 31,33 tahun. Pada penelitian Turagan, DR tahun 2019 didapatkan proporsi pasien skizofrenia usia 20-30 tahun 18,2%, 31-40 tahun 68,2%, dan usia 41-50 tahun 13,6%. Laki-laki biasanya memiliki onset lebih awal untuk terjadi skizofrenia yaitu pada awal usia 20 tahunan sedangkan wanita pada akhir usia 20 tahun sampai 30 tahun serta setelah usia 40 tahun.^{1,4,11}

Pada hasil penelitian ini didapatkan bahwa subjek yang paling banyak adalah belum menikah dan tingkat pendidikan SMA atau PT. Penelitian yang dilakukan oleh Turangan, DR, Loebis, B, Husada, SM, dan Nasution, NM pada 44 pasien rawat inap di RSJ Prof. M. Ildrem Medan

didapatkan bahwa jumlah sampel yang belum menikah 54,5%, menikah 45,5% dan pasien dengan tingkat pendidikan sarjana 6,8%, SMA 59,1%, SMP 20,5%, dan SD 13,6%.¹¹ Jumlah pasien yang tidak bekerja lebih banyak dibandingkan yang bekerja. Pada literatur menyebutkan bahwa gaya hidup yang kurang baik seperti pengangguran, stres, kondisi sosial ekonomi yang rendah, kurang aktifitas fisik merupakan penyebab meningkatnya mortalitas pada penderita skizofrenia. Pengangguran sendiri berhubungan dengan terjadinya skizofrenia.⁴ Pada penelitian oleh Yulianty, MD, Cahaya, N, dan Srikartika, VM di RSJ Sambang Lihun, Kalimantan Selatan didapatkan subjek yang tidak bekerja 71,2% dan 28,8% bekerja.¹⁰

RSJD Amino Gondohutomo Semarang merupakan rumah sakit jiwa rujukan di Jawa Tengah sehingga subjek paling banyak berasal dari luar Semarang. Tipe skizofrenia yang paling banyak diderita adalah skizofrenia tak terinci yaitu 31 pasien (48,4%). Skizofrenia tak terinci merupakan tipe skizofrenia yang tidak memenuhi kriteria skizofrenia paranoid, hebefrenik, katatonik, residual maupun depresi paska skizofrenia.¹²

Pada seluruh subjek, antipsikotik generasi kedua yang paling banyak digunakan adalah risperidon. Berdasarkan Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia, risperidon merupakan salah satu obat

antipsikotik generasi kedua yang dipertimbangkan untuk diberikan awal pada episode pertama atau fase akut. Risperidon bekerja dengan cara sebagai antagonis serotonin dan dopamin. Ikatannya terhadap serotonin lebih kuat dibandingkan dengan dopamin dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Pada pemberian obat selanjutnya, pemilihan antipsikotik biasanya sering ditentukan oleh pengalaman orang dengan skizofrenia sebelumnya seperti respon gejala terhadap antipsikotik, efek samping, dan adanya penyakit fisik pada pasien. Klozapin sendiri diberikan pada orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap terapi antipsikotik lain.¹³

Pada tabel 2 didapatkan median kadar gula darah sewaktu pasien yang mendapat terapi kurang dari empat bulan (116 mg/dl) lebih rendah dibandingkan yang mendapat lebih dari sama dengan empat bulan (121 mg/dl). Meskipun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik setelah dilakukan uji *Mann Whitney*. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian sebelumnya oleh Zhang dkk bahwa pemberian antipsikotik selama 10 minggu pada 46 subjek dimana 30 subjek mendapat risperidon, 15 subjek mendapat klorpromazine dan 1 subjek mendapat quetiapin dengan dosis yang diberikan meningkat didapatkan peningkatan yang signifikan kadar gula darah sewaktu.¹⁴ Pada penelitian yang dilakukan oleh Gautam, S dan Meena, PS dengan jumlah sampel 120 subjek yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok A, kelompok B, dan kelompok C, masing-masing kelompok berturut-turut mendapatkan terapi haloperidol, risperidon, olanzapin, dan klozapin selama 4 bulan. Didapatkan peningkatan kadar gula darah puasa yang signifikan pada kelompok yang mendapat olanzapin dan klozapin.⁷ Efek samping antipsikotik generasi kedua dalam penambahan berat badan dan intoleransi glukosa masing-masing berbeda. Pada studi *network meta analysis* oleh Zhang dkk tahun 2017 menunjukkan bahwa olanzapin berhubungan dengan peningkatan kadar gula darah yang signifikan dibandingkan ziprasidon, lurasidon, risperidon, dan plasebo.¹⁵

Pada kelompok kurang dari empat bulan, risperidon paling banyak digunakan. Risperidon dapat menyebabkan perubahan kadar gula darah tetapi efeknya kecil. Selain itu hubungan efek samping antipsikotik pada pasien skizofrenia bersifat individual yaitu tergantung respon individu tersebut terhadap obat.⁵

Pada kelompok lebih dari empat bulan, obat yang paling banyak digunakan adalah klozapin. Hal ini dapat karena klozapin merupakan obat pilihan untuk orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap antipsikotik yang lain.¹³ Pada penelitian oleh Gautam, S dan Meena, PS didapatkan bahwa kadar gula darah puasa meningkat

maksimum pada pemberian klozapin dan olanzapin sedangkan pada kelompok yang diberikan risperidon dan haloperidol kurang signifikan.⁷

Untuk meminimalisir terjadinya bias, pasien dengan kadar gula darah >200 mg/dl, pasien dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² tidak dimasukkan dalam penelitian. Pada beberapa pasien, penambahan berat badan bersifat ireversibel dan tidak berubah meskipun obat antipsikotik dihentikan atau diganti sehingga dapat disimpulkan terdapat faktor biologi yang mengakibatkan seseorang lebih rentan untuk mengalami penambahan berat badan. Variasi genetik yang diketahui terbukti berperan dalam kerentanan berat badan yaitu gen *dopamine D₂ receptor (DRD2)*, *5-HT_{2C} receptor (HTR2C)*, *synaptosomal-associated protein of 25 kDa (Snaptophysin-25)*, *genes including leptin* (yaitu LEP rs7799039), *neuropeptide-Y/NPY* (yaitu NPY rs16147), *glukagon-like peptide-1 (GLP-1)*, polimorfisme nukleotida tunggal *pro-opiomelanocortin/POMC* (rs6731532, rs1047521, rs3754860), polimorfisme nukleotida tunggal *cocain-and amphetamine-regulated transcript/CART* (rs10515115, rs3763153, rs3857384, rs11575893, rs16871471) dan *melanocortin-4 receptor (MC4R)*. Adanya faktor biologi ini juga akan mempengaruhi kadar gula darah pasien setelah pemberian terapi antipsikotik generasi kedua.^{16,17}

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat karena catatan kadar gula darah pasien diambil ketika pasien datang akan dirawat inap sehingga tidak diketahui dengan pasti apakah obat benar diminum atau tidak di rumah. Tidak dapat mengendalikan pola makan dan gaya hidup subjek, dimana faktor tersebut berperan dalam terjadinya hiperglikemia dan obesitas. Tidak terdapat catatan riwayat keluarga dengan kerentanan genetik penambahan berat badan atau obesitas dan diabetes.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sewaktu pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua pada kelompok kurang dari 4 bulan dan lebih dari sama dengan 4 bulan. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pencatatan lama terapi antipsikotik yang lebih rinci waktunya, berapa dosis obat yang diberikan, pencatatan riwayat keluarga dengan obesitas dan diabetes serta perlu dilakukan penelitian dengan data primer dan pemeriksaan langsung kepada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tohir R, Lauriello J. Scizophrenia: an overview. Focus Madison. 2016;14(3):300-307.
2. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018 [Internet]. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018 [updated 2018 November 2; cited 2020 February 23]. Available from: <http://www.kesmas.kemkes.go.id>.

3. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. *PT*. 2014;39(9):638–645.
4. Farah FH. Schizophrenia: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018;12(2):77–87.
5. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215–225.
7. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving second-generation antipsychotics. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(2):128–133
8. Kustaria, Dewanti Gina. *Pengaruh Prolanis Terhadap Gula Darah Sewaktu Pada Penderita Hipertensi Di Puskesmas Banjardawa Kabupaten Pemalang*. Diss. Universitas Muhammadiyah Semarang, 2017
9. Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(96):1–10.
10. Yulianty MD, Cahaya N, dan Srikartika VM. Studi Penggunaan dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sumbang Lihun Kalimantan Selatan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;3(2):153–164.
11. Turangan DR, Loebis B, Husada SM, Nasution NM. Differences of Fasting Blood Glucose Level in People with Schizophrenia between Before and After Getting Aripiprazole Treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(16):2607–2611.
12. Maslim R. *Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas Dari PPDGJ-III dan DSM-5*. Edisi 2. Jakarta : Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK-Unika Atmajaya; 2013.
13. Dharmono S. *Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia; 2011.
14. Zhang, Zhi-Jun, Yao, Zhi-Jian, Liu, Wen, Fang, Qun, and, Reynolds, Gavin P. Effects of Antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *British Journal of Psychiatry*. 2004;184:58–62.
15. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: A network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1–9.
16. Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistine: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Res*. 2016;106:51–63.
17. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaia I, Müller DJ, Hahn MK. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci*. 2018;11:741.



Original Article

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan *Full Thickness Skin Defect* pada Tikus *Sprague Dawley*

Herry Maha Putra Surbakti¹, Renny Yuniati², Djoko Handoyo³

¹Magister Ilmu Biomedik – Konsentrasi Klinik Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bedah Onkologi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.484>

Diajukan: 21 Januari 2021
Diterima: 16 Juni 2021

Afiliasi Penulis:
Magister Ilmu Biomedik – Konsentrasi Klinik Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Herry Maha Putra Surbakti
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang, Semarang,
Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
herry.surbakti@gmail.com

Latar belakang : Luka adalah rusaknya integritas/kontinuitas jaringan yang dapat menimbulkan infeksi. *Virgin coconut oil* (VCO) merupakan produk olahan kelapa yang dibuat pengolahan daging buah kelapa segar pada suhu rendah dan memiliki kandungan nutrisi yang tinggi. Terapi ozon merupakan salah satu terapi alternatif yang memiliki sifat desinfektan dan dapat menginduksi stres oksidatif yang kuat.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post test only control group design* pada 60 tikus *Sprague–Dawley* jantan, berat 250±50 gram, aktif, dan tidak memiliki cacat fisik, yang dibagi dalam 10 kelompok. Dibuat luka *full thickness* 1 sentimeter (cm) pada punggung tikus dan diaplikasikan *ozonated VCO* pada luka dengan dosis 3,305mg, 6,61mg, 13,225 mg. Penyusutan ukuran luka diukur dengan jangka sorong dan peningkatan kadar TGF-β pada biopsi jaringan luka tikus diukur dengan pemeriksaan immunohistokimia pada hari ke-7 dan 14. Data dianalisis menggunakan SPSS v.22.0 dengan uji *one way ANOVA*, perbedaan signifikan bila $p < 0,05$, dan dilanjutkan dengan uji *post-hoc Bonferonni* untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda ($p < 0,05$).

Hasil : Didapatkan peningkatan kadar TGF-β dan penyusutan ukuran luka bermakna pada hari ke-7 dan ke-14 (masing-masing $p = < 0,001$; $p = < 0,001$). Kadar TGF-β memiliki perbedaan yang signifikan pada kelompok O1vsO2, O1vsO3, O1vsO4, O1vsO5, O2vsO5, O3vsO5 ($p = 0,009$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = 0,048$, berurutan) pada hari ke-7. Pada hari ke-14 didapatkan perbedaan kadar TGF-β signifikan pada kelompok O6vsO8, O6 vsO9, O6vsO10, O7vsO9, O7vsO10, O8vsO10 (masing-masing $p = 0,011$, $p = < 0,001$, $p = < 0,001$, $p = 0,001$, $p = < 0,001$, $p = < 0,001$, $p = 0,004$). Pada hari ke-7 didapatkan perbedaan signifikan penyusutan ukuran luka pada kelompok O1vsO2, O1vsO3, O1vsO4, O1vsO5, O2vsO5, O3vsO4, O3vsO5, O4vsO5 ($p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = 0,031$; $p = < 0,001$; $p = 0,007$, berurutan). Perbedaan signifikan penyusutan ukuran luka pada 14 hari didapatkan pada kelompok O6vsO7, O6vsO8, O6vsO9, O6vsO10, O7vsO10, O8vsO10, O9vsO10 (masing-masing $p = 0,019$; $p = 0,001$, $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = < 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,050$).

Simpulan : Pemberian *ozonated virgin coconut oil* efektif dalam meningkatkan ekspresi TGF-β pada *full thickness defect* tikus *Sprague Dawley* serta efektif dalam meningkatkan penyusutan ukuran luka pada *full thickness defect* tikus *Sprague Dawley*.

Kata Kunci : *Ozonated VCO*, *full thickness skin defect*, TGF-β, penyusutan luka, tikus *Sprague Dawley*

The Effectiveness of Ozonated Virgin Coconut Oil on Full Thickness Skin Defect Healing in Sprague Dawley Mouse

Abstract

Background : Wound is the damage of tissue integrity/continuity that can lead to infection. Virgin coconut oil is a processed coconut product that is made by coconut meat processing at low temperatures and has a high nutrient content. Ozone therapy is an alternative therapy that has disinfectant properties and can induce strong oxidative stress.

Methods : Experimental study post test only control group design on 60 male Sprague-Dawley mice, 250 ± 50 grams, active, and have no physical abnormalities, which were divided into 10 groups. One centimeter of full thickness wound was made on the back of the mice and ozonated VCO was applied to the wound at a dose of 3.305 mg, 6.61 mg, 13.2225 mg. Wound size reduction were measured by caliper and increased levels of TGF-β in mice wound tissue biopsy were measured by immunohistochemical examination on day 7 and 14. Data were analyzed using SPSS v.22.00 with one way ANOVA test, significant difference if $p < 0.05$, and continued with Bonferroni's *post-hoc* test to determine which groups were different ($p < 0.005$).

Results : There were a significant increase in the TGF-β level and a significant wound size reduction at days 7 and 14 ($p < 0.001$; $p < 0.001$, respectively). There were a significant difference on TGF-β levels in O1vsO2, O1vsO3, O1vsO4, O1vsO5, O2vsO5, O3vsO5 groups ($p = 0.009$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.048$, consecutively) on the 7th day. On the 14th day, there were significant difference in TGF-β levels in O6vsO8, O6vsO9, O6vsO10, O7vsO9, O7vsO10, O8vsO10 groups (each $p = 0.011$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$). On the 7th day, there was a significant difference in wound size reduction in O1vsO2, O1vsO3, O1vsO4, O1vsO5, O2vsO5, O3vsO4, O3vsO5, O4vsO5 groups ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.031$; $p < 0.001$; $p = 0.007$, respectively). Significant differences in wound size reduction at 14 days were found in the O6vsO7, O6vsO8, O6vsO9, O6vsO10, O7vsO10, O8vsO10, O9vsO10 groups (each $p = 0.019$; $p = 0.001$, $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.001$; $p = 0.050$).

Conclusion : Administration of ozonated VCO was effective in increasing TGF-β expression in full thickness defect wound of Sprague Dawley mice, and was also effective in increasing the rate of wound size reduction in full thickness defect of Sprague Dawley mice.

Keywords : Ozonated VCO, full thickness skin defect, TGF-β, wound size reduction, Sprague Dawley mouse

PENDAHULUAN

Luka adalah rusaknya atau hilangnya kontinuitas jaringan yang dapat diakibatkan oleh faktor internal seperti obat-obatan, perubahan sirkulasi, perubahan proses metabolisme, infeksi, kegagalan transport oksigen dan juga oleh faktor eksternal seperti suhu yang ekstrim, cedera, alergen, radiasi, zat-zat kimia.¹ Pembagian luka dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur sifat anatomi, proses penyembuhan dan lama penyembuhan.^{2,3} Tubuh memiliki respon fisiologis terhadap luka, yakni proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka terdiri dari berbagai proses yang kompleks untuk mengembalikan integritas jaringan. Selama proses ini terjadi pembekuan darah, respon inflamasi akut dan kronis, neovaskularisasi, apoptosis hingga proliferasi sel. Proses ini dimediasi oleh berbagai sel (platelet, neutrofil, keratinosit, monosit/makrofag neutrofil, fibroblas), sitokin, matriks ekstraselular, dan faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor beta* (TGF-β), melalui tiga fase proses penyembuhan luka, yaitu fase inflamasi, proliferasi jaringan, dan remodeling.²

Penyembuhan luka dimulai saat terjadinya cedera (*injury*), di mana terjadi pembentukan jendalan darah yang bertindak dalam hemostasis dan rekrutmen sel. Sel neutrofil datang pertama kali untuk mencegah infeksi bakteri dan aktivasi keratinosit, fibroblas dan sel imun.

Setelah 2–3 hari, monosit datang dan kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag, yang memfagositosis jaringan nekrotik dan bekerja sama dengan neutrofil dalam mengontrol pertumbuhan bakteri. Fase proliferasi dimulai pada hari ke 2–10 setelah terjadinya cedera, di mana makrofag akan mensekresi *growth factor* seperti TGF-β dan merekrut fibroblas dari tepian lesi luka. Sel-sel tersebut membentuk jaringan granulasi yang berfungsi sebagai substrat migrasi keratinosit, proliferasi dan diferensiasi selama fase re-epitelisasi.^{4,5}

Virgin Coconut Oil merupakan produk olahan kelapa yang dibuat pengolahan daging buah kelapa segar pada suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan dengan tujuan untuk mempertahankan kandungan penting dalam minyak kelapa.⁶ Keunggulan VCO dibandingkan minyak kelapa biasa adalah bau kelapa segar, tidak tengik, rasa khas kelapa dan tidak berwarna.⁷ *Virgin coconut oil* terbentuk apabila ikatan emulsi yang terdapat pada kelapa dipecahkan.⁸ Kandungan utama VCO adalah asam lemak jenuh sekitar 90% dan asam lemak tak jenuh sekitar 10%. VCO memiliki kandungan antioksidan seperti tokoferol dan betakaroten serta sifat *moisturizer* yang menjaga kelembapan kulit serta meningkatkan hidrasi kulit.⁹ *Virgin coconut oil* terbukti meningkatkan jaringan granulasi, penurunan bermakna waktu re-epitelisasi, kadar GAG, total protein, heksosa, asam sialic dan elastin pada luka sehingga dapat meningkatkan laju penutupan luka pada luka yang

mengalami *delayed wound healing* serta meningkatkan berbagai petanda luka pada luka *full-thickness wound* pada tikus. Jumlah total kolagen pada luka yang diterapi dengan VCO juga mengalami peningkatan signifikan. Didapatkan pula peningkatan kadar DNA, glikohidrolase, beta glukuronidase dan N-asetil-beta-glukosaminidase pada luka yang diterapi dengan VCO.^{10,11}

Terapi ozon merupakan salah satu terapi alternatif yang memiliki sifat desinfektan dan dapat menginduksi stres oksidatif yang kuat, sehingga dapat menstimulasi mekanisme protektif dari sel serta organ, sehingga dengan terapi ini efikasi dari sifat *scavenging* radikal bebas oksigen endogen oleh sel itu sendiri dapat ditingkatkan.¹² Terapi ozon menginaktivasi bakteri dengan merusak selubung sel melalui oksidasi fosfolipid dan lipoprotein, menghambat pertumbuhan jamur, merusak kapsid virus, dan mengganggu siklus reproduksi bakteri.¹³ Terapi ozon dapat digunakan sebagai adjuvan ataupun alternatif dari terapi standar pada pasien-pasien dengan berbagai macam jenis perlukaan.¹³

TGF- β adalah salah satu *growth factor* yang ditemukan pada proses penyembuhan luka. TGF- β 1 memiliki efek respons *fibrotic scarring*, dan TGF- β 3 bertanggung jawab terhadap pembentukan *scarless wound healing*. Ketiga isoform dari TGF- β tersebut sama-sama berperan aktif dalam penyembuhan luka dan dapat ditemukan pada lesi luka.¹⁴ Kolagen adalah salah satu protein yang terlibat dalam penyembuhan luka. Kolagen dihasilkan oleh fibroblas pada fase proliferasi dan *remodelling* luka, di mana kolagen mempertahankan luka, memungkinkan kulit untuk memiliki sifat *tensile strength*, serta menjadi *framework* serta *scaffolding* pergerakan fibroblas dan sel-sel lainnya dalam proses penyembuhan luka. Kolagen dapat dilihat menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin sebagai zona rangkaian serat berwarna merah muda cerah.¹⁵

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui efek pemberian ozon dalam bentuk *ozonated virgin coconut oil* dalam mempercepat waktu penyembuhan luka *full-thickness defect* pada tikus *Sprague Dawley* yang diberi ozon, yang ditinjau dari kadar TGF- β dan penyusutan ukuran luka.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret-April 2019. Pembuatan *ozonated virgin coconut oil* dilakukan di Center Plasma Research Universitas Diponegoro (Gedung Rektorat). Proses pembuatan model luka *full thickness defect*, perawatan, dan perlakuan terhadap tikus, serta proses pengambilan jaringan dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Proses pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Gedung A

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, pengukuran penyusutan diameter luka dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Gedung A Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, sedangkan pengecatan dan pemeriksaan kadar TGF- β dilakukan di Laboratorium Terpadu FK Universitas Gadjah Mada Jogjakarta. Persetujuan penelitian didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

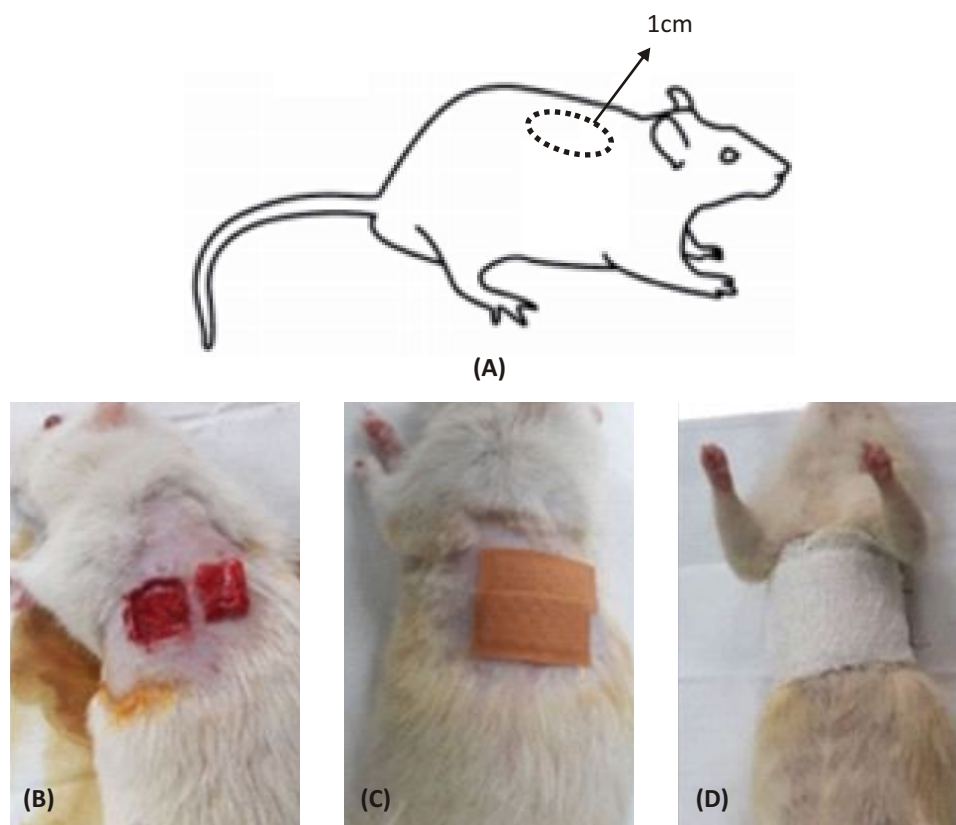
Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah 60 tikus jantan jenis *Sprague Dawley* dewasa dengan berat 250 \pm 50 gram, kondisi sehat (bergerak aktif), dan tidak memiliki abnormalitas yang tampak. Tikus betina, memiliki kecacatan, dan tikus jantan *Sprague Dawley* yang menunjukkan perubahan perilaku (tampak lemah dan malas) dikeluarkan dari penelitian. Dilakukan pembuatan model *full thickness defect* berdiameter 1 cm pada punggung belakang tikus. Prosedur pembuatan *full thickness defect* akan dijelaskan pada bagian berikutnya. Tikus dipelihara dalam suhu ruang 28,0 \pm 2,0°C dengan pencahayaan lampu selama 12 jam, dari pukul 09.00–21.00 dan diberikan makan *ad libitum* (secukupnya). Penelitian ini menggunakan jumlah 6 tikus tiap kelompoknya. Tikus kemudian dieliminasi pada hari ke-7 dan hari ke-14 untuk melihat kadar TGF- β dan penyusutan ukuran luka.

Prosedur Penelitian

Ozonated ointment diperoleh dari laboratorium Plasma Research Universitas Diponegoro, yang didapatkan dari pencampuran ozon hasil generator ozon ke dalam minyak. Dilakukan pencampuran ozon dengan minyak menggunakan pengaduk magnetik sehingga didapatkan *ozonated virgin coconut oil* yang siap digunakan sebagai bahan perlakuan. Sampel minyak berozon diambil untuk diuji dengan menggunakan spektrometer (merk, kota asal) atau kit *dissolved ozone meter* (merk, kota asal). Pengukuran kadar ozon dalam minyak berozon diukur dengan metode titrasi kalium iodida.^{16,17}

Pembuatan model *full thickness defect* pada tikus dilakukan dengan cara menganestesi tikus dengan campuran Ketamine-Xylazine (dosis ketamine 80 mg/kgBB; dosis Xylazine 10 mg/kgBB) melalui jalur intra-peritoneal, cubit kaki tikus untuk mengecek apakah sedasi sudah bekerja. Tikus kemudian diposisikan *left lateral dekubitus*. Tandai punggung tikus sebagai daerah pembuatan model luka dengan diameter 1 cm, kemudian bersihkan dengan povidone iodine dan dilanjutkan dengan ethanol 70%. Kulit punggung dipotong sampai dasar dari panniculus carnosus. Lokasi insisi dibebaskan dari jaringan lemak dan jaringan pengikat secara lembut, bila perlu dapat diirigasi dengan normal saline. Luka kemudian dibungkus dengan plester hansaplast dengan segmen non adhesif tidak menutupi luka kemudian difiksasi pada bagian dada tikus dengan plester *elastomull*



Gambar 1. A. Lokasi pembuatan luka pada punggung tikus. B. Contoh luka pembuatan model *full thickness defect* (pada gambar berbentuk kotak, pada penelitian ini berbentuk bulat). C. Bagian non-adesif dari *Hansaplast* ditempelkan pada model luka yang telah dibuat. D. Plester *Elastomull* digunakan untuk menyelubungi bagian thorax dan dorsum tikus, dan diatur sedemikian rupa kekencangannya agar tikus dapat bernafas dengan baik (pengembangan dada adekuat) serta dapat menggerakkan ekstermitas sebelum dikembalikan ke kandang.

untuk mencegah segmen non adhesif *hansaplast* bergeser. Pemasangan plester elastomull harus diperhatikan agar tidak membuat tikus sulit bergerak, sulit bernapas (pengembangan dada tikus harus tetap adekuat) dan lengan tikus dapat bergerak dengan bebas.

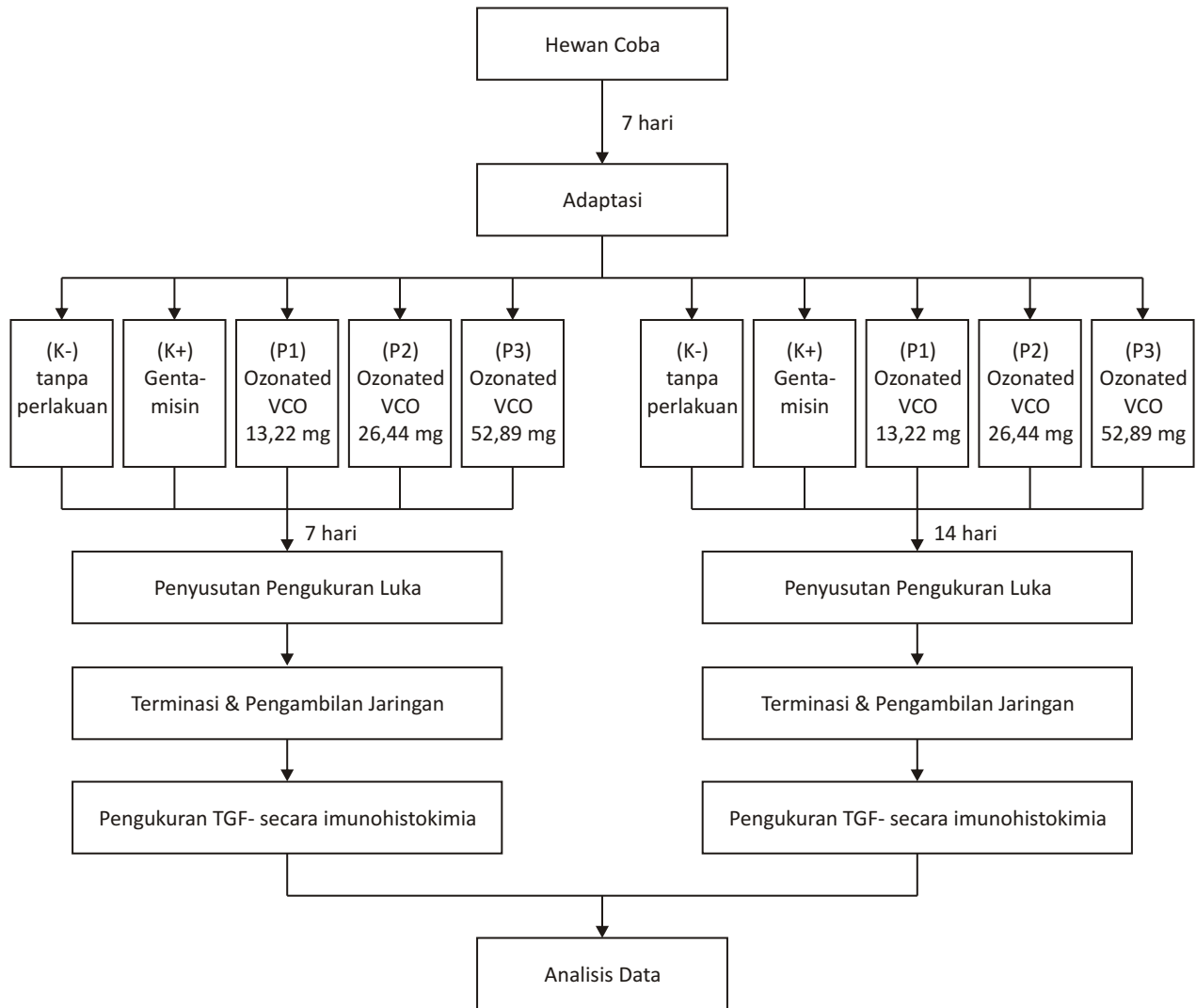
Jurnal pendahulu^{18,19} menggunakan variasi *ozonated sesame oil* dengan jumlah 8 mikroliter dengan luka bulat berdiameter 3,5 mm. Dosis yang digunakan adalah 50,6 mg/mL *ozonated virgin coconut oil*, 101,3 mg/mL *ozonated virgin coconut oil*, dan 202,5 mg/mL *ozonated virgin coconut oil*. Dengan demikian, dosis ozon dalam tiap luka berukuran diameter 3,5mm adalah 0,405 mg; 0,81 mg; dan 1,62 mg; secara berurutan. Rumus kapasitas minyak berozon (Cap) ditentukan dengan rumus:

$$Cap = C \times F_{Rate} \times T$$

Di mana C ditetapkan sebagai 45 mg/L, F_{Rate} ditetapkan sebagai 1,5 liter/menit, dan T 30, 60 dan 120 menit.¹⁸ Volume *ozonated virgin coconut oil* adalah 40 mL.¹⁸ Dengan

demikian, kapasitas ozon per 40 mL *ozonated virgin coconut oil* secara berurutan adalah 2025 mg, 4050 mg dan 8100 mg. Dalam 1 mL *ozonated virgin coconut oil*, kapasitas ozon yang terbentuk secara berurutan adalah 50,6 mg; 101,3 mg; dan 202,5 mg. Jika luas permukaan luka saat ini adalah 314,15 mm² (dari hasil $\pi r^2 = (22/7) \times 5^2$), maka dosis ozon yang dibutuhkan adalah $(78,5714/9,6211) \times$ dosis sebelumnya = 8.166x dosis sebelumnya. Dengan demikian, dosis ozon yang digunakan dalam setiap kelompok pada penelitian ini adalah 3,305 mg, 6,61 mg, dan 13,225 mg ozon.

Ozonated virgin coconut oil diaplikasikan pada luka sehari sekali, tipis-tipis menutupi seluruh permukaan luka setiap perlakuan. Pengaplikasian *ozonated ointment* dilakukan sampai hewan coba mendapatkan perlakuan eksisi untuk pemeriksaan kadar TGF- β . Untuk pengukuran penyusutan ukuran luka, setiap kali peneliti akan melakukan pengolesan *ozonated virgin coconut oil*, peneliti terlebih dahulu mengukur diameter luka dengan mikrometer/jangka sorong dengan bantuan mikroskop untuk mengetahui penyusutan luka pada hari ke-7 dan

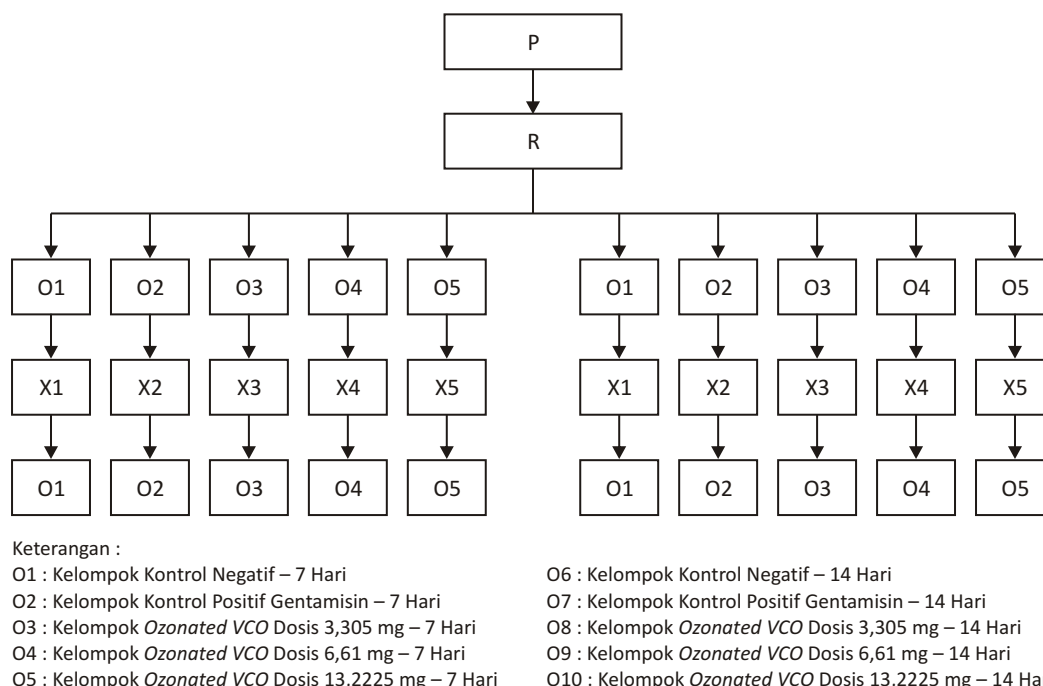


Gambar 2. Alur penelitian uji coba ozonated virgin coconut oil pada penyembuhan full thickness skin defect.

ke-14. Kemudian data penyusutan luka akan ditabulasi untuk diolah kemudian. Untuk melakukan pengukuran TGF- β secara imunohistokimia, terlebih dahulu tikus harus dikorbankan. Eksisi dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-14 di setiap kelompok dengan mengorbankan 5 hewan coba setiap kali dilakukan eksisi. Pengambilan jaringan luka dilakukan dengan mengorbankan hewan coba menggunakan eter. Setelah efek tercapai, dilakukan eksisi pada bagian luka yang paling luas dengan mengikutsertakan jaringan kulit normal. Jaringan hasil eksisi segera dibentangkan di kertas untuk mempermudah pemotongan dengan *microtome*, kemudian difiksasi dalam *formalin buffer* 10% dan dibuat blok parafin, kemudian dipotong dengan ketebalan 4-6 mikron untuk dilakukan pemeriksaan selanjutnya berupa pemeriksaan ekspresi TGF- β pada jaringan hasil biopsi. Jaringan diambil dari luka berukuran 5mm x 5mm x 1 mm pada hari ke 7 dan 14. Setengah dari jaringan

diukur dan dihomogenikan pada 3 ml PHS (pH 7,4) lalu diikuti sentrifugasi yang kemudian disimpan pada *freezer* -80 C lalu diukur kadar TGF- β dengan menggunakan TGF- β ELISA kit dan dibaca pada spektrofotometer pada Panjang gelombang 450 nm. Peningkatan kadar TGF- β yang dihitung berdasarkan intensitas ekspresi (0=tidak ada ekspresi pada sel; 1=pewarnaan lemah; 2=pewarnaan sedang; 3=pewarnaan kuat) dan persentase sel yang terwarnai (0=tidak ada ekspresi pada sel; 1= <33% ekspresi pada sel; 2= 33-66% ekspresi pada sel; 3= >66% ekspresi pada sel; persentase dihitung pada 100 sel pada daerah *hot spot*). Setiap spesimen akan diekspresikan pada pg/mg dengan rerata \pm standar deviasi (SD).

Penelitian ini dilakukan dengan melakukan perhitungan penyusutan ukuran luka dan peningkatan kadar TGF- β full thickness defect yang diterapi dengan ozonated virgin coconut oil. Total tikus yang digunakan



Gambar 3. Skema *post-test only control group design*.

dalam penelitian ini adalah 60 tikus, yang terbagi menjadi 2 kelompok waktu yaitu terminasi pada waktu 7 hari dan 14 hari paska pembuatan luka dan pemberian terapi *ozonated VCO*. Tidak ada tikus yang *drop out* pada penelitian ini, karena hingga akhir penelitian jumlah tikus dalam tiap kelompok tetap berjumlah 6 tikus.

Analisis Data

Analisis Data menggunakan SPSS v.22.0. Normalitas distribusi data diuji dengan uji *Shapiro Wilk* dikarenakan jumlah sampel masing-masing kelompok <50, distribusi data dikatakan normal bila $p>0,05$. Apabila distribusi data normal dilanjutkan dengan membandingkan distribusi dari kelompok kontrol dan perlakuan menggunakan uji *one way ANOVA*, hasil dikatakan signifikan bila $p<0,05$. Bila didapatkan distribusi data tidak normal maka dilakukan transformasi, apabila setelah transformasi, didapatkan hasil yang tidak homogen; maka data akan diuji beda dengan pengujian non-parametrik metode *Kruskall-Wallis*. Jika didapatkan adanya perbedaan antar kelompok dengan uji beda, uji dilanjutkan pada pengujian *post-hoc* untuk mengetahui kelompok mana saja yang mengalami perbedaan pada pengujian ini. Untuk menentukan pilihan pengujian *post-hoc*, harus dilakukan uji homogenitas data melalui Levene Test terlebih dahulu. Jika didapatkan variansi data yang sama (data homogen), maka uji akan dilanjutkan dengan *post-hoc* Bonferonni; sedangkan jika didapatkan adanya variansi data (data tidak homogen), maka dilakukan dengan uji *post-hoc* Games-Howell.

HASIL PENELITIAN

Kadar TGF-β dalam penelitian ini didapatkan melalui pemeriksaan ELISA pada protein penyusun jaringan *full thickness skin defect*. Kadar TGF-β pada hari ke-7 semakin meningkat pada peningkatan dosis *ozonated VCO*. Kadar paling tinggi didapatkan pada *ozonated VCO* 13,2225 mg ($15,30 \pm 2,22$) dan terendah pada kontrol negatif ($4,00 \pm 2,00$). Hasil serupa juga didapatkan pada kelompok periode 14 hari, kadar TGF-β paling tinggi pada *ozonated VCO* 13,2225 mg ($17,80 \pm 1,92$), dan terendah pada kontrol negatif ($7,20 \pm 1,92$).

Data penyusutan ukuran luka dalam penelitian ini didapatkan melalui pengukuran yang dilakukan dengan menggunakan jangka sorong, yang dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-14. Didapatkan hasil ukuran luka yang semakin menyusut dengan peningkatan dosis *ozonated VCO* yang diaplikasikan. Pada hari ke-7 didapatkan ukuran luka paling kecil pada kelompok *ozonated VCO* 13,225 mg ($4,52 \pm 0,54$ cm) dan paling besar pada kelompok kontrol negatif ($9,17 \pm 0,39$ cm).

Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang mendapatkan pemberian terapi gentamisin selama tujuh hari, ketiga kelompok pemberian ozon tersebut juga memiliki kadar TGF-β yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, dengan peningkatan bermakna didapatkan pada kelompok yang mendapatkan terapi *ozonated VCO* dengan dosis 13,2225 mg (Tabel 7). Sedangkan, pada periode

TABEL 1
Rerata \pm standar deviasi TGF- β pada periode 7 hari

Kelompok	TGF- β 7 hari Mean \pm SD
Kontrol Negatif – 7 Hari	4,00 \pm 2,00
Kontrol Positif Gentamisin – 7 Hari	8,90 \pm 2,51
Ozonated VCO 3,305 mg – 7 Hari	11,30 \pm 1,75
Ozonated VCO 6,61 mg – 7 Hari	12,20 \pm 1,25
Ozonated VCO 13,2225 mg – 7 Hari	15,30 \pm 2,22

TABEL 3
Rerata \pm standar deviasi penyusutan ukuran luka pada periode 7 hari

Kelompok	Penyusutan Ukuran Luka 7 hari Mean \pm SD
Kontrol Negatif – 7 Hari	9,17 \pm 0,39
Kontrol Positif Gentamisin – 7 Hari	6,73 \pm 0,54
Ozonated VCO 3,305 mg – 7 Hari	7,04 \pm 0,63
Ozonated VCO 6,61 mg – 7 Hari	5,89 \pm 0,56
Ozonated VCO 13,2225 mg – 7 Hari	4,52 \pm 0,54

TABEL 5
Analisis *post-hoc* Bonferonni pada TGF- β 7 hari

Kelompok	01 ^a	02 ^b	03 ^c	04 ^d	05 ^e
01 ^a	–	0,009*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
02 ^b	0,009*	–	0,717	0,166	0,001*
03 ^c	<0,001*	0,717	–	1,000	0,048*
04 ^d	<0,001*	0,166	1,000	–	0,233
05 ^e	<0,001*	0,001*	0,048*	0,233	–

Keterangan : ^aKontrol Negatif – 7 Hari, ^bKontrol Positif Gentamisin – 7 Hari, ^cOzonated VCO 3,305 mg – 7 Hari, ^dOzonated VCO 6,61 mg – 7 Hari, ^eOzonated VCO 13,2225 mg – 7 Hari, **p* = nilai signifikansi *post-hoc* Bonferonni, signifikan bila <0,05

perlakuan selama 14 hari, peningkatan bermakna telah dapat ditemukan pada terapi ozonated VCO dengan dosis 6,61 mg (Tabel 8). Hasil pengukuran penyusutan ukuran luka memberikan hasil yang serupa dengan TGF- β , di mana pada periode perlakuan 7 hari dan 14 hari hanya pemberian terapi ozonated VCO dengan dosis 13,2225 mg memberikan penyusutan luka yang lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan

TABEL 2
Rerata \pm standar deviasi TGF- β pada periode 14 hari

Kelompok	TGF- β 14 hari Mean \pm SD
Kontrol Negatif – 14 Hari	7,20 \pm 1,92
Kontrol Positif Gentamisin – 14 Hari	8,20 \pm 1,92
Ozonated VCO 3,305 mg – 14 Hari	12,20 \pm 2,68
Ozonated VCO 6,61 mg – 14 Hari	14,80 \pm 1,78
Ozonated VCO 13,2225 mg – 14 Hari	17,80 \pm 1,92

TABEL 4
Rerata \pm standar deviasi penyusutan ukuran luka pada periode 14 hari

Kelompok	Penyusutan Ukuran Luka 14 hari Mean \pm SD
Kontrol Negatif – 14 Hari	6,49 \pm 0,76
Kontrol Positif Gentamisin – 14 Hari	5,36 \pm 0,51
Ozonated VCO 3,305 mg – 14 Hari	4,96 \pm 0,49
Ozonated VCO 6,61 mg – 14 Hari	4,37 \pm 0,28
Ozonated VCO 13,2225 mg – 14 Hari	3,37 \pm 0,31

kontrol positif (Tabel 9 dan 10). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa dosis bertingkat yang dibutuhkan dalam pemberian ozonated VCO untuk mendapatkan penyembuhan luka lebih baik dibandingkan dengan terapi standar menggunakan gentamisin adalah 13,2225 mg, yang dapat memberikan hasil lebih baik dalam hal peningkatan TGF- β dan penyusutan ukuran luka dibandingkan dengan terapi standar.

TABEL 6
Analisis *post-hoc* Bonferonni pada TGF-β 14 hari

Kelompok	06 ^a	07 ^b	08 ^c	09 ^d	010 ^e
06 ^a	–	1,000	0,011*	<0,001*	<0,001*
07 ^b	1,000	–	0,063	0,001*	<0,001*
08 ^c	0,011*	0,063	–	0,613	0,004*
09 ^d	<0,001*	0,001*	0,613	–	0,332
010 ^e	<0,001*	<0,001*	0,004*	0,332	–

Keterangan : ^aKontrol Negatif – 14 Hari, ^bKontrol Positif Gentamisin – 14 Hari, ^cOzonated VCO 3,305 mg – 14 Hari, ^dOzonated VCO 6,61 mg – 14 Hari, ^eOzonated VCO 13,2225 mg – 14 Hari, *p = nilai signifikansi *post-hoc* Bonferonni, signifikan bila <0,05

TABEL 7
Analisis *post-hoc* Bonferonni pada penyusutan ukuran luka 7 hari

Kelompok	01 ^a	02 ^b	03 ^c	04 ^d	05 ^e
01 ^a	–	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
02 ^b	<0,001*	–	1,000	0,246	<0,001*
03 ^c	<0,001*	1,000	–	0,031*	<0,001*
04 ^d	<0,001*	0,246	0,031*	–	0,007*
05 ^e	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,007*	–

Keterangan : ^aKontrol Negatif – 7 Hari, ^bKontrol Positif Gentamisin – 7 Hari, ^cOzonated VCO 3,305 mg – 7 Hari, ^dOzonated VCO 6,61 mg – 7 Hari, ^eOzonated VCO 13,2225 mg – 7 Hari, *p = nilai signifikansi *post-hoc* Bonferonni, signifikan bila <0,05

TABEL 8
Analisis *post-hoc* Bonferonni pada penyusutan ukuran luka 14 hari

Kelompok	06 ^a	07 ^b	08 ^c	09 ^d	010 ^e
06 ^a	–	0,019*	0,001*	<0,001*	<0,001*
07 ^b	0,019*	–	1,000	0,054	<0,001*
08 ^c	0,001*	1,000	–	0,752	0,001*
09 ^d	<0,001*	0,054	0,752	–	0,050*
010 ^e	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,050*	–

Keterangan : ^aKontrol Negatif – 14 Hari, ^bKontrol Positif Gentamisin – 14 Hari, ^cOzonated VCO 3,305 mg – 14 Hari, ^dOzonated VCO 6,61 mg – 14 Hari, ^eOzonated VCO 13,2225 mg – 14 Hari, *p = nilai signifikansi *post-hoc* Bonferonni, signifikan bila <0,05

DISKUSI

Pada penelitian ini, seluruh kelompok perlakuan dengan ozon baik selama 7 maupun 14 hari, dengan dosis 3,305 mg, 6,61 mg maupun 13,2225 mg memiliki kadar TGF-Beta yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif. Pada variabel penyusutan ukuran luka, seluruh

kelompok perlakuan dengan ozon selama 7 dan 14 hari, dengan dosis 3,305 mg, 6,61 mg maupun 13,2225 mg memiliki ukuran luka yang lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Kedua temuan ini serupa dengan temuan yang didapatkan oleh Kim *et al.* yang menemukan bahwa terdapat peningkatan (*up-regulation*) TGF-β dan peningkatan penyusutan ukuran luka *full-thickness skin wound* pada guinea pig setelah pemberian *ozonated olive oil* dibandingkan dengan

kelompok kontrol.²⁰ Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi ozonated virgin coconut oil meningkatkan ekspresi TGF- β dan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif sehingga memiliki potensial untuk meningkatkan proses penyembuhan luka.^{20,21}

Penelitian ini menemukan bahwa pemberian ozonated virgin coconut oil dapat meningkatkan keluaran penyembuhan luka kulit akut. Pemberian ozon secara topikal dapat mempengaruhi pembentukan jaringan granulasi dari proses penyembuhan luka, yang ditunjukkan melalui penyusutan ukuran luka yang lebih baik.²⁰ Peningkatan kadar TGF- β yang ditemukan pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa ozon dalam ozonated virgin coconut oil dapat menginduksi ekspresi TGF- β dari keratinosit epidermis dan dari fibroblas dermal pada lokasi luka.²⁰

Kekurangan dari penelitian ini adalah bahwa kami tidak melakukan uji regresi linier untuk melihat korelasi antara TGF- β dan penyusutan ukuran luka. Ke depannya, kami menilai ada perlunya dilakukan penelitian dengan periode yang lebih panjang untuk menilai penyembuhan luka kronis pada pemberian ozon.

SIMPULAN

Kami menyimpulkan bahwa pemberian ozonated VCO efektif dalam meningkatkan ekspresi TGF- β pada luka full thickness defect tikus Sprague Dawley serta efektif dalam meningkatkan penyusutan ukuran luka pada luka full thickness defect tikus Sprague Dawley. Penelitian berikutnya sebaiknya membandingkan efek penggunaan minyak selain VCO sebagai media dari ozon serta melakukan penelitian dengan waktu yang lebih panjang untuk menilai perubahan yang terjadi pada penyembuhan luka kronis dengan pemberian ozon.

DAFTAR PUSTAKA

- Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - a review. *BioMedicine*. 2015 Dec;5(4):22.
- Geoffrey C, Victor W. Wound Healing: Normal and Abnormal. In: Thorne CH, editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*. 2014;3(7).
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008 May 15;453(7193):314-21.
- Borges GÁ, Elias ST, da Silva SMM, Magalhães PO, Macedo SB, Ribeiro APD, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017;45(3):364-70.
- Tanasale ML. Aplikasi Starter Ragi Tape terhadap Rendemen dan Mutu Virgin Coconut Oil (VCO). *Ekosains*. 2012;2(1):47-52.
- Fitri R. Formulasi Krim Anti-Aging yang Mengandung Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil). Universitas Sumatera Utara; 2017.
- Cristianti L, Prakosa AH. Pembuatan Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil) menggunakan Fermentasi Ragi Tempe. Universitas Sebelas Maret; 2009.
- Harlinanda SN. Optimasi Formulasi Krim Antioksidan Vitamin E (DL-Alfa Tokoferol Asetat) dengan VCO (Virgin Coconut Oil) (Variasi Kadar VCO 15%, 30%, dan 45% dalam Basis Cold Cream). Universitas Muhammadiyah Malang; 2017.
- Nevin KG, Rajamohan T. Effect of Topical Application of Virgin Coconut Oil on Skin Components and Antioxidant Status during Dermal Wound Healing in Young Rats. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(6):290-7.
- Soliman AM, Lin TS, Ghafar NA, Das S. Virgin coconut oil and diabetic wound healing: histopathological and biochemical analysis. *Eur J Anat*. 2018;22(2):135-44.
- De Monte A, Gori C. Major ozonated autohaemotherapy in the treatment of limb ulcers not responding to conventional therapy. Vol. 10, *International Journal of Ozone Therapy*. 2011. 85-98 p.
- Degli Agosti I, Ginelli E, Mazzacane B, Peroni G, Bianco S, Guerriero F, et al. Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. *Case Rep Med*. 2016;2016:1-5.
- Penn JW, Grobelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma*. 2012;2(1):18-28.
- Tanggo VTIP. Pengaruh Pemberian Topikal Ekstrak Kulit Delima Pada Penyembuhan Luka Split Thickness Kulit Tikus. Universitas Airlangga; 2013.
- Rijal S, Nur M. Analisa Pengaruh Ozonisasi Hasil Lucutan Plasma Berpenghalang Dielektrik pada Beras terhadap Perubahan Amilografi, Kekerasan, dan Warna. Vol. 4, *Youngster Physics Journal*. 2015.
- Teke S, Nur M. Produksi Ozon dalam Reaktor Dielectric Barrier Discharge Plasma (DBDP) Terkait Panjang Reaktor dan Laju Alir Udara. *Berk Fis*. 2014;17(1):25-32.
- Sega A, Zanardi I, Chiasserini L, Gabbrielli A, Bocci V, Travagli V. Properties of sesame oil by detailed 1H and 13C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements. *Chem Phys Lipids*. 2010 Feb;163(2):148-56.
- Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Zanardi I, Bocci V, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen*. 2011 Jan 1;19(1):107-15.
- Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci*. 2009 Jun;24(3):368-74.
- Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.



Original Article

Perbedaan Efektivitas Latihan *Core* dengan *Swissball* dan *Resistance Band* terhadap Peningkatan *Endurance* Otot *Core* Remaja Obesitas

Iceu Helmina Hurriawati¹, Rudy Handoyo², Hari Peni Julianti³

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RS Nasional Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.590>

Diajukan: 04 Juni 2021

Diterima: 09 Juli 2021

Afiliasi Penulis:

Program Studi
Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro/
RS Nasional Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Hari Peni Julianti
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

hari_peni@yahoo.com

Latar belakang : Otot *core* berperan penting dalam aktivitas sehari-hari. Individu yang mengalami obesitas cenderung memiliki *endurance* otot *core* yang rendah. Remaja adalah masa dimana seseorang banyak melakukan aktivitas fisik seperti naik turun tangga di sekolah, dan masa kritis pertumbuhan untuk menjadi dewasa. Remaja obesitas dengan *endurance* otot *core* rendah berisiko mengalami cedera otot saat aktivitas atau nyeri punggung bawah pada jangka panjang. *Endurance* otot *core* dapat ditingkatkan dengan latihan *core* baik menggunakan *swissball* atau *resistance band*. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan peningkatan *endurance* otot *core* setelah menjalani latihan *core* dengan *swissball* dan *resistance band* pada remaja dengan obesitas.

Metode : Penelitian ini merupakan suatu studi pra dan pasca perlakuan yang berbeda. Sebanyak 36 remaja obesitas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi ke dalam kelompok latihan *core* dengan *Swissball* ($n=18$) dan *resistance band* ($n=18$). Kelompok latihan *core* dengan *Swissball* maupun *resistance band* masing-masing menjalani latihan selama 6 minggu dengan frekuensi 3 kali per minggu, dengan durasi latihan 40 menit tiap sesi. *Endurance* otot *core* dinilai dengan *McGill Core Endurance Test*.

Hasil : Terdapat peningkatan signifikan dari rerata *endurance* otot *core* sebelum dan setelah intervensi baik pada kelompok latihan *core* dengan *Swissball* ($p<0,001$) maupun *resistance band* ($p<0,01$), dimana kelompok *resistance band* lebih besar peningkatannya, dengan nilai $p<0,001$.

Simpulan : Latihan *core* dengan *resistance band* dapat meningkatkan *endurance* otot *core* remaja obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan latihan *core* dengan *Swissball*.

Kata kunci : *endurance*; latihan *core*, obesitas

Effectiveness Differences of Swissball and Resistance Band Core Exercise on Core Muscle Endurance of Obese Adolescents

Abstract

Background : Core muscles play an important role in daily activities. Obese individual tends to have low core muscle endurance. Adolescence is a periode when a person does a lot of physical activity and a critical period of growth to become an adult. Obese adolescents with low core muscle endurance are at risk to get muscle injury during exertion or low back pain in the future. Core endurance can be increased with core exercise using either a swissball or a resistance band. The objectives of this study was to compare the difference improvement of core muscle endurance between core exercise using Swissball and resistance band in obese adolescents.

Methods : This study was a randomized controlled trial. The 36 subjects who met the inclusion and exclusion criteria were randomly divided into 2 groups, there are a group of Swissball (n=18) and the other group of resistance band group (n=18). Swissball group performed core exercise using Swissball, resistance band group performed core exercise using resistance band. Both groups received core exercise 3 times a week for 6 weeks. Core endurance was assessed using the McGill Core Endurance Test.

Results : In the Swissball group there was a significant improvement in core muscle endurance before and after intervention ($p < 0.001$), as well as in the resistance band group ($p < 0.001$). Comparisons between groups showed a significant difference in core muscle endurance ($p < 0.001$), where there was a higher improvement in the resistance band group.

Conclusion : Core exercise using resistance band give an higher improvement of core muscle endurance in obese adolescents than using Swissball.

Keywords : journal of clinical medicine; medica hospitalia; endurance, obesity, core exercise

PENDAHULUAN

Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa anak dan remaja yang mengalami obesitas terus meningkat dari tahun ke tahun.¹ Penelitian di Asia serta data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga menunjukkan hasil yang sama.^{2,3} Obesitas dan *overweight* dikarakteristikan oleh suatu kelebihan lemak atau jaringan adiposa pada tubuh yang sering didefinisikan oleh indeks massa tubuh (IMT), dimana pada kelompok usia anak dan remaja digunakan kurva persentil IMT spesifik jenis kelamin dan usia dengan persentil ≥ 95 dikategorikan sebagai obesitas.⁴ Obesitas pada usia anak merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular serta sindroma metabolik pada usia dewasa. Sebanyak 80% anak-anak dengan obesitas terus menjadi obesitas saat dewasa.⁵ Individu dengan obesitas memiliki *endurance* otot yang lebih rendah dibandingkan individu *non obese*, serta tingkat kelelahan yang lebih tinggi karena beban massa tubuh yang lebih tinggi.⁶ Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara peningkatan IMT terhadap penurunan *endurance* otot core.⁷⁻⁹ Usia remaja adalah masa dimana individu aktif secara fisik sehingga memerlukan *endurance* otot core yang baik. Otot-otot core dapat dipahami sebagai suatu kotak imajiner dimana diafragma sebagai atap, otot-otot abdomen sebagai dinding depan, otot-otot paraspinal dan gluteus sebagai dinding belakang, dan otot dasar panggul sebagai dasarnya. Fungsi otot-otot core adalah menjaga stabilitas trunkus saat tubuh melakukan gerakan fungsional.¹⁰ *Endurance* otot core yang buruk berisiko menimbulkan terjadinya nyeri punggung bawah yang sering dikeluhkan pula oleh penderita obesitas.^{11,12}

Diharapkan dengan perbaikan *endurance* otot core dapat mengurangi terjadinya nyeri punggung bawah serta dapat membuat remaja dapat tetap aktif sebagaimana mestinya.

Beberapa penelitian menunjukkan efek latihan dengan *Swissball* terhadap peningkatan *endurance* otot core.¹³⁻¹⁵ Latihan dengan *Swissball* menggunakan prinsip latihan dengan permukaan yang tidak stabil sehingga melibatkan aktivasi otot core yang lebih tinggi dibandingkan dengan latihan pada permukaan yang stabil.^{16,17} Berlatih menggunakan *Swissball* menyenangkan dan murah, namun memerlukan konsentrasi yang baik karena adanya risiko jatuh, memerlukan ruang untuk penyimpanan, serta ukurannya harus disesuaikan dengan tinggi badan masing-masing.¹⁸ Saat ini berkembang pula penggunaan *resistance band* untuk latihan penguatan karena dapat memberikan sifat yang serupa dengan *free weight* atau *weight machines*.¹³ Latihan dengan menggunakan *resistance band* dilakukan pada permukaan yang stabil dengan penambahan beban dari *resistance band* sesuai warna band. Tahanan yang dihasilkan oleh *resistance band* meningkat dengan peregangan sehingga meningkatkan jumlah serat otot yang bekerja yang mengarah pada peningkatan adaptasi terhadap latihan penguatan yang didapatkan.¹³ Alat ini murah, serbaguna, ringan, tidak memakan tempat, serta bisa dibawa kemana saja.¹³⁻¹⁵ Namun belum banyak penelitian mengenai penggunaan *resistance band* untuk meningkatkan *endurance* otot core. Sepengetahuan peneliti hanya ada satu penelitian yang penggunaan *resistance band* untuk latihan core yang dilakukan pada wanita atlet rekreasi.¹³ *Endurance* otot core dapat diukur dengan menggunakan beberapa

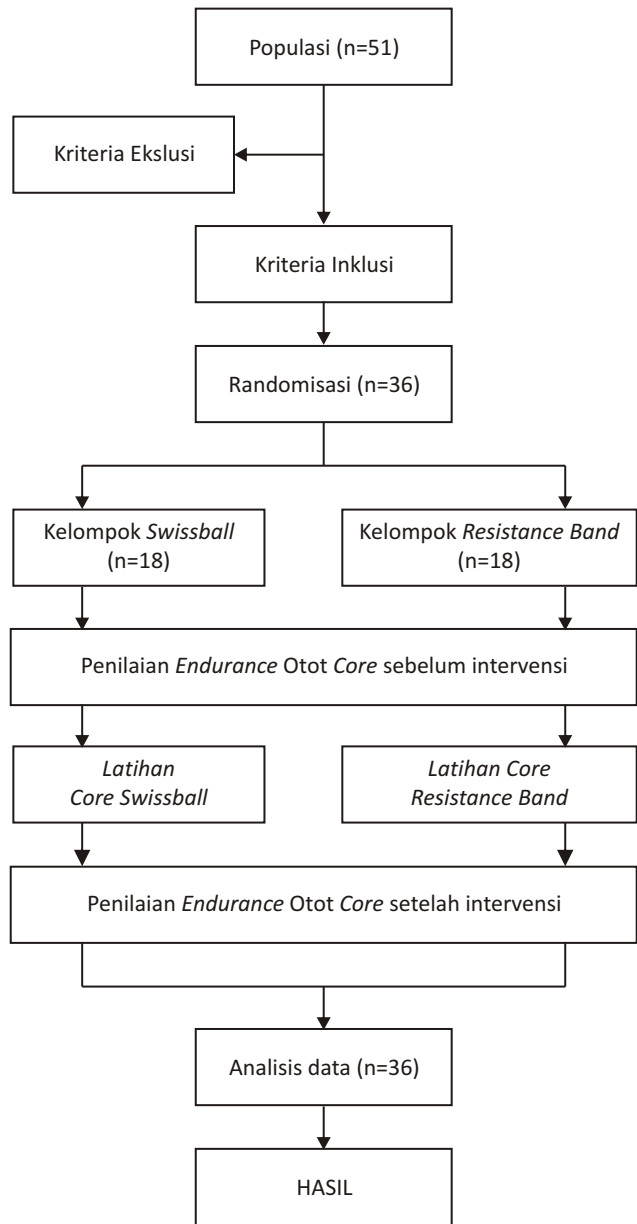
uji, antara lain *Prone Bridge test*,¹⁹ *Curl Up Test*,²⁰ *Biering Sorensen*,²¹ dan *McGill Core Endurance Test*.²² Karena latihan core yang diberikan ditujukan untuk seluruh aspek otot core maka alat uji yang digunakan harus mencerminkan sifat multidireksional dari stabilitas core. Oleh karena itu dalam penelitian ini penulis menggunakan *McGill Core Endurance Test*, yaitu suatu uji yang terdiri dari 4 pengukuran; *extensor endurance test*, *flexor endurance test*, dan *side bridgre test* (kanan dan kiri). Tes ini memiliki reliabilitas dan validitas yang baik dalam mengukur *endurance* otot core.^{22,23}

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan peningkatan *endurance* otot core setelah menjalani latihan core dengan menggunakan *swissball* dan *resistance band* pada remaja dengan obesitas.

METODE

Penelitian ini merupakan studi pra dan pasca perlakuan yang berbeda. Penelitian dilakukan di SMK Negeri 04 Semarang dalam kurun waktu Februari 2020 sampai dengan Maret 2020. Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel, subjek penelitian minimal untuk masing-masing kelompok adalah 15; untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, subjek penelitian untuk masing-masing kelompok ditambah menjadi 18 orang per kelompok, sehingga untuk kedua kelompok total subjek penelitian adalah 36 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi, serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed concent* setelah mendapatkan penjelasan dan informasi lengkap mengenai penelitian dan proses yang akan dijalani. Subjek kemudian dibagi secara acak dengan randomisasi sederhana menggunakan metode undian ke dalam kelompok *Swissball* dan kelompok *Resistance band* dengan jumlah subjek 18 orang dalam masing-masing kelompok.

Kriteria inklusi yaitu remaja Siswa SMK Negeri 04 Semarang berusia 15–18 tahun yang memenuhi kategori obesitas menurut kurva pertumbuhan CDC (IMT \geq persentil 95). Kriteria eksklusi antara lain memiliki tingkat kebugaran kardiovaskuler yang rendah, tingkat kekuatan otot rendah, terdapat keterbatasan lingkup gerak sendi pada ekstremitas atas dan bawah, memiliki kelainan postur tulang belakang (*skoliosis*, *kifosis*), memiliki keluhan nyeri muskuloskeletal berat pada daerah punggung, riwayat operasi abdomen, thoraks, tulang belakang, dan anggota gerak bawah \leq 6 bulan, riwayat fraktur, dislokasi pada anggota gerak atas dan bawah \leq 6 bulan, gangguan penglihatan visus $>3/60$ yang belum terkoreksi, memiliki riwayat dan tanda-tanda klinis penyakit jantung dan atau paru, memiliki penyakit neuromuskuler, endokrin, maupun kelainan genetic, terdapat kontra indikasi untuk mengikuti latihan fisik, serta berpartisipasi dalam aktivitas fisik dan latihan lain selain mata pelajaran olahraga di sekolah sebanyak



Gambar 1. Alur Seleksi Jumlah Subjek Penelitian

minimal 3 kali per minggu yang masih berlangsung sampai saat penelitian dilakukan, serta asupan gizi yang rendah.

Subjek pada kelompok *Swissball* diberikan latihan core sebanyak 3 kali seminggu selama 6 minggu. *Swissball* yang digunakan ukuran diameter 55–65 cm disesuaikan dengan tinggi badan subjek. Subjek pada kelompok *resistance band* diberikan latihan core sebanyak 3 kali seminggu selama 6 minggu. *Resistance band* yang digunakan warna hijau dan biru sesuai protokol yang terlampir.

Evaluasi pra perlakuan dilakukan satu hari sebelum sesi pertama latihan, dan evaluasi akhir dilakukan dua hari setelah latihan terakhir dengan

mengukur *endurance* otot *core* dengan *McGill Core endurance test*. Setiap subyek diperkenalkan dengan tes yang akan dilakukan. Subyek melakukan satu uji coba latihan yang berlangsung beberapa detik untuk mengkonfirmasi penentuan posisi yang benar, kemudian melakukan satu kali penilaian yang dicatat per posisi di mana diukur waktu maksimum (detik) peserta dapat mempertahankan posisi statis tersebut. Investigator yang sama secara visual menentukan akhir semua tes untuk memastikan keandalan pengujian. Investigator tersebut menggunakan perintah 'mulai' dan 'stop' untuk memulai dan mengakhiri tes sementara asisten investigator mencatat waktu menggunakan *stopwatch*. Subjek melakukan empat tes *endurance*, yaitu tes ekstensor *endurance*, tes fleksor *endurance*, dan *side bridge test* di kedua sisi kanan dan kiri. Semua pengujian dilakukan dalam satu sesi. Disediakan waktu selama 5 menit diantara masing-masing tes sebagai upaya untuk memfasilitasi pemulihan. Selama semua tes, subjek diingatkan untuk mempertahankan posisi selama mungkin. Hanya subjek dan evaluator yang berada di ruang pengujian. Subjek tidak diberikan petunjuk apa pun untuk skor mereka sampai tes berakhir. Subjek tidak diberi umpan balik tentang durasi tes mereka atau skor akhir mereka.

Data karakteristik subjek dianalisis dengan uji *Shapiro Wilk*. Uji hipotesis antar dua kelompok menggunakan uji *Mann Whitney U* dan uji *t*. Semua data diolah dengan menggunakan perangkat lunak SPSS®25. Kemaknaan pada penelitian ini diperoleh jika didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan

95%. Penelitian telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* yang diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan nomor surat 28/EC/KEPK/FK-UNDIP/III/2020.

HASIL

Total subjek yang berpartisipasi dalam penelitian bulan Februari hingga Maret 2020 sebanyak 36 subjek. Tidak ada subjek yang *drop out* dalam penelitian ini (Gambar 3). Dari tabel 1 didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada seluruh variabel awal penelitian yang meliputi usia, jenis kelamin, IMT, AKG, METs, serta nilai *McGill Core Endurance Test* yang terdiri dari *Endurance* ekstensor, fleksor, sisi kanan dan sisi kiri (nilai $p > 0,05$).

Dari tabel 2 didapatkan bahwa rerata *endurance* otot ekstensor *core*, fleksor *core*, *endurance* otot *core* sisi kanan dan kiri pada kelompok latihan dengan *swissball* terdapat peningkatan yang bermakna, dengan nilai $p < 0,001$. Pada kelompok latihan *core* dengan menggunakan *resistance band* menunjukkan terdapat peningkatan rerata *endurance core* yang bermakna pada ekstensor, flexor, serta otot *core* sisi kanan dan kiri, dengan nilai $p < 0,001$.

Data pada tabel 3 tersebut menunjukkan terdapat perbedaan peningkatan *endurance* otot *core* antara kelompok latihan *core* dengan *swissball* dan *resistance band*, dimana kelompok *resistance band* lebih besar peningkatannya, dengan nilai $p < 0,001$.

TABEL 1
Data Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Swissball (n=18)	Resistance Band (n=18)	
Umur (tahun)	16,61 ± 0,92	17,06 ± 0,87	0,133 [‡]
Jenis kelamin	Laki-laki	15	1,000 [¥]
	Perempuan	3	
IMT (kg/m ²)	31,72 ± 3,38	31,95 ± 5,14	0,635 [‡]
AKG (%)	93,93 ± 7,21	93,93 ± 7,19	0,989 [§]
METs	7,62 ± 0,38	7,59 ± 0,48	0,857 [§]
<i>McGill CoreEndurance Test</i> (detik)			
<i>Endurance</i> Ekstensor Pre tes	41,47 ± 12,21	33,46 ± 12,05	0,056 [§]
<i>Endurance</i> Fleksor Pre tes	39,51 ± 14,60	31,44 ± 9,30	0,056 [§]
<i>Endurance</i> Sisi kanan pre tes	22,85 ± 9,89	20,71 ± 5,71	0,434 [§]
<i>Endurance</i> Sisi kiri Pre tes	24,55 ± 11,17	22,73 ± 7,39	0,669 [‡]

Keterangan : *Signifikan (nilai $p < 0,05$); IMT : Indeks Massa Tubuh; AKG : Angka Kecukupan Gizi; METs : *Metabolic Equivalent*s; § *Independent t*; ‡ *Mann Whitney*; ¥ *Chi Square*

TABEL 2
Perbandingan Hasil McGill Core Endurance Test

Kelompok / Variabel	Hasil Pre Tes	Hasil Post Tes	Nilai p
Swissball			
Endurance Ekstensor	41,47 ± 12,21	65,31 ± 14,98	<0,001¶*
Endurance Flexor	39,51 ± 14,60	59,51 ± 20,28	<0,001¶*
Endurance sisi kanan	22,85 ± 9,89	36,73 ± 10,48	<0,001¶*
Endurance sisi kiri	24,55 ± 11,17	36,72 ± 14,29	<0,001¶*
Resistance Band			
Endurance Ekstensor	33,46 ± 12,05	81,49 ± 24,75	<0,001†*
Endurance Flexor	31,44 ± 9,30	67,52 ± 20,09	<0,001†*
Endurance sisi kanan	20,71 ± 5,71	44,47 ± 12,24	<0,001¶*
Endurance sisi kiri	22,73 ± 7,39	45,60 ± 10,73	<0,001¶*

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ¶ Paired t; † Wilcoxon; § Independent t; ‡ Mann Whitney

TABEL 3
Selisih McGill Core Endurance test

Kelompok / Variabel	Kelompok		Nilai p
	Swissball	Resistance band	
Swissball			
Δ Endurance Ekstensor	23,84 ± 10,28	48,03 ± 14,72	<0,001§*
Δ Endurance Flexor	20,00 ± 12,19	36,08 ± 12,63	<0,001‡*
Δ Endurance sisi kanan	13,88 ± 4,71	23,77 ± 7,38	<0,001‡*
Δ Endurance sisi kiri	12,16 ± 4,16	22,87 ± 6,31	<0,001‡*

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ¶ Paired t; † Wilcoxon; § Independent t; ‡ Mann Whitney

PEMBAHASAN

Beberapa gerakan pada latihan menggunakan *swissball* dilakukan pada posisi semi *erect*. Penelitian menyebutkan bahwa kebutuhan untuk tetap tegak saat berada pada permukaan tidak stabil menyebabkan peningkatan aktivasi otot *core*.¹⁷ Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian dari Escamilla yang menunjukkan peningkatan aktivasi otot rektus abdominis, obliquus internus, obliquus externus, otot paraspinal lumbar, serta latissimus dorsi yang terekam dengan EMG saat melakukan latihan dengan menggunakan *swissball*.²⁴ Vera Garcia melakukan penelitian untuk menguji mekanisme kontraksi otot dinding abdomen pada beberapa tipe permukaan. Mereka mengindikasikan bahwa melakukan *curl-up* pada permukaan tidak stabil meningkatkan aktivitas otot abdomen. Analisis

menggunakan EMG menunjukkan aktivitas otot rectus abdominis pada permukaan stabil adalah sebesar 21% *Maximal Voluntary Contraction* (MVC) dan eksternal oblik 5%. Pada permukaan tidak stabil aktivitas otot rectus abdominis 35% MVC, dan eksternal oblik 10%. Penelitian ini menunjukkan kebutuhan sistem kontrol motorik yang lebih tinggi saat melakukan latihan abdomen pada permukaan labil.²⁵

Pada latihan dengan menggunakan *resistance band* kontraksi otot transversus abdominis meningkatkan tekanan intra abdomen dan memberikan tekanan terhadap fascia thorakolumbal, yang merupakan struktur penting yang menghubungkan ekstremitas bawah dengan ekstremitas atas. Dengan cara ini korset stabilisator terbentuk. Kontraksi yang meningkatkan tekanan intra abdomen terjadi sebelum gerakan segmen yang besar dari ekstremitas atas. Pada kondisi ini tulang belakang distabilkan sebelum gerakan tungkai atas

Latihan	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4	Minggu 5	Minggu 6
Pemanasan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan
<i>Curl up</i>	1 set x 10 repetisi	2 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi
<i>Hip extension & knee flexion</i>	1 set x 10 repetisi	2 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi
<i>McGill side raise with static hip adduction</i>	1 set x 10 repetisi	2 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi
<i>Prone ball hold with knee drive</i>	1 set x 10 repetisi	2 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi
<i>Supine lower abdominal cable curl</i>	1 set x 10 repetisi	2 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi	3 set x 10 repetisi
Pendinginan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan

Gambar 2. Protokol latihan *Swissball*

Latihan	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4	Minggu 5	Minggu 6
Pemanasan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan	5 menit berjalan
<i>Curl up</i>	1 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	2 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru
<i>Bridge</i>	1 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	2 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru
<i>Side bridge</i>	1 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	2 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru
<i>Quadruped stabilization</i>	1 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	2 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru
<i>Lower abdominal crunch</i>	1 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	2 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> hijau	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru	3 set x 10 repetisi, <i>resistance band</i> biru
Pendinginan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan	Peregangan 5 menit berjalan ringan

Gambar 3. Protokol latihan *Resistance band*

terjadi dan memberikan pondasi bagi tungkai untuk bergerak dan mengaktifkan ototnya.²⁶ Otot transversus abdominis dan multifidus telah terbukti berkontraksi 30 ms sebelum pergerakan bahu dan 110 ms sebelum pergerakan kaki pada orang sehat, secara teoritis untuk menstabilkan tulang belakang lumbar.²⁷ Dengan adanya tahanan dari *resistance band* pada ekstremitas maka kontraksi otot transversus abdominis lebih besar. Stabilitas sendi vertebral dapat dicapai dengan kontraksi sebesar 25% MVC dan efisiensi otot multifidus dapat ditingkatkan dengan beban latihan sebesar 30–40% MVC, maka beban yang berlebihan tidak diperlukan. Dikarenakan serat tipe I merupakan mayoritas (>80%) penyusun dari otot erektor spinae, multifidus, dan otot longissimus thoracis, maka beban yang rendah dengan pengulangan yang lebih tinggi menjadi latihan yang paling tepat untuk otot punggung bawah. Jorgensen *et al* menunjukkan tingkat aktivasi sedang hingga tinggi (yaitu 60–80% MVC) dari otot rektus abdominis, abdominis oblik eksternal, erektor spinae, dan trapezius pada wanita yang tidak terlatih yang melakukan *bridge*, *quadruped*, *side bridge*, dan *prone plank* dengan memanfaatkan beban massa tubuh dan penambahan beban resistif.²⁸

Data dari hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan peningkatan *endurance* otot core antara kelompok latihan core dengan *swissball* dan *resistance band*, dimana kelompok *resistance band* lebih besar peningkatannya, dengan nilai $p < 0,001$. Penelitian yang dilakukan oleh Thompson (2008) yang meneliti aktivitas otot rektus abdominis, eksternal oblik, transversus abdominis, dan erektor spinae pada tiga aktivitas latihan resistensi dinamis dengan pemberian beban 50%-1 Repetisi Maksimal (RM) pada permukaan tidak stabil, 50%-1RM pada permukaan stabil, serta 75% -1RM pada permukaan stabil menunjukkan bahwa aktivitas otot tersebut tertinggi saat melakukan latihan dengan beban 75%-1RM pada permukaan stabil. Dikarenakan tujuan latihan core ini adalah untuk meningkatkan *endurance* otot dan tidak sampai menyebabkan hipertrofi otot maka pemberian beban ringan hingga sedang sudah cukup.²⁹ Otot core terdiri dari *inner* dan *outer* unit, dimana *inner* unit lebih banyak tersusun atas otot tipe I yang lebih berperan terhadap *endurance* otot. Dalam melakukan latihan core, subjek dilatih untuk menjaga posisi trunkus dalam kestabilan, yang lebih mudah dicapai dengan latihan pada permukaan stabil, sehingga pada latihan core dengan *resistance band* kestabilan ini dapat dipertahankan lebih lama sehingga *endurance* otot core dapat meningkat lebih tinggi.⁹

Behm dan Colado (2012) melaporkan bahwa latihan di permukaan tidak stabil memiliki defisit *force* rata-rata sebesar 29% lebih rendah bila dibandingkan dengan latihan yang serupa pada permukaan stabil.³⁰ Kondisi latihan dengan *Swissball* yang mana merupakan

permukaan yang tidak stabil membutuhkan waktu penyesuaian yang lebih lama dibandingkan latihan dengan *resistance band*, sehingga mungkin saja apabila latihan dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama maka kelompok *swissball* akan dapat mencapai hasil yang sama dengan kelompok *resistance band*, mengingat beberapa penelitian latihan core dengan *swissball* dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama dari penelitian yang saat ini dilakukan, seperti penelitian yang dilakukan oleh Carter⁹ dan Sekendiz¹⁰ yaitu selama 8 dan 10 minggu.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak memungkinkannya dilakukan *blinding* antara peneliti, instruktur, dan subjek penelitian, tindak lanjut paska perlakuan hanya satu kali sehingga tidak dapat dinilai berapa lama efek paska perlakuan, serta pelaksanaan penelitian yang menyesuaikan dengan jadwal kegiatan sekolah sehingga ada dua kali latihan yang dilakukan dengan jeda kurang dari 24 jam. Penulis menyarankan perlunya penelitian lebih lanjut yang dapat menilai berapa lama efek dari peningkatan *endurance* otot core setelah latihan serta jadwal latihan yang lebih teratur.

SIMPULAN

Latihan core dengan *Swissball* dan *resistance band* terbukti dapat meningkatkan *endurance* otot core remaja obesitas dimana *resistance band* lebih tinggi peningkatannya dibandingkan dengan *Swissball*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Obesity and overweight. Geneva, Swiss: WHO; [cited 2019, 24 November]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Mazidi M, Banach M, Kengne AP, Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G. Prevalence of childhood and adolescent overweight and obesity in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1185–203.
3. Balitbangkes. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
4. Rachmi CN, Li M, Alison Baur L. Overweight and obesity in Indonesia: prevalence and risk factors—a literature review. *Public health*. 2017;147:20–9.
5. Kim HJ, Lee K-J, Jeon YJ, Ahn MB, Jung IA, Kim SH, *et al*. Relationships of physical fitness and obesity with metabolic risk factors in children and adolescents: Chungju city cohort study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):31–8.
6. Gurudut P. A Clinical Trial to Study the Effect of 5 Week Core Strengthening Protocol on Shoulder Strength in Young Obese Individuals. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2017;05:19144–53.
7. Ibikunle P, Umunnah J, Agwuagu IK. Isometric Back Extensor Muscles Endurance and Selected Anthropometric Indices Among Nurses. 2018;9:1–16.
8. Rasif H, Wang J. Negative correlation between core muscle function and body composition in young people aged 18–30 years. *International Journal of Sport, Exercise and Health Research*. 2017;1(1):49–53.

9. Mayer J, Nuzzo J, Chen R, Quillen W, Verna J, Miro R, *et al.* The Impact of Obesity on Back and Core Muscular Endurance in Firefighters. *Journal of obesity*. 2012;2012:729283.
10. Akuthota V, Nadler SF. Core strengthening. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(3 Suppl 1):S86-92.
11. Zhang T, Liu Z, Liu Y, *et al.*, Obesity as a Risk Factor for Low Back Pain A Meta-Analysis. *Clinical Spine Surgery*. 2018;31(1):22-27
12. Hasan Nakak, Kamal HM, Hussein ZA. Relation between body mass index percentile and muscle strength and endurance. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2016;17(4):367-72.
13. Sekendiz B, Cuğ M, Korkusuz F. Effects of Swiss-ball core strength training on strength, endurance, flexibility, and balance in sedentary women. *Journal of strength and conditioning research*. 2010;24(11):3032-40.
14. Aksen Cengizhan P, Dogan A, Sever O, Onay D. A Comparison between Core Exercises with Theraband and Swiss Ball in terms of Core Stabilization and Balance Performance. *Isokinetics and exercise science*. 2018;26
15. Granacher U, Schellbach J, Klein K, Prieske O, Baeyens J-P, Muehlbauer T. Effects of core strength training using stable versus unstable surfaces on physical fitness in adolescents: a randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2014;6(1):40-45.
16. Shankar G, Chaurasia VBL, editors. Comparative Study of Core Stability Exercise with Swiss Ball in Improving Trunk Endurance. 2012.
17. Anderson K, Behm DG. The impact of instability resistance training on balance and stability. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2005;35(1):43-53.
18. Mukoyogo M. Exercise Ball Exercises - Pros and Cons: *EzineArticles*; 2011 [cited 2019, 26 December]. Available from: <https://ezinearticles.com/?Exercise-Ball-Exercises---Pros-and-Cons&id=6283235>.
19. Selvaganapathy K, Karthikeyan R, Balachanthran C. The Relationship between Trunk Muscles Endurance and Normal BMI among University Students with Sedentary Lifestyle. *International Journal of Physiotherapy*. 2017;4.
20. Lam MHS, Lee KY, Cherrie L, Li H, Ho K, Peake R, *et al.* Validity and Reliability of Curl-Up Test on Assessing the Core Endurance for Kindergarten Children in Hong Kong. *Journal of Yoga and Physical therapy*. 2017;7:234.
21. Biering-Sørensen F. Physical measurements as risk indicators for low-back trouble over a one-year period. *Spine*. 1984;9(2):106-19
22. McGill SM, Childs A, Liebenson C. Endurance times for low back stabilization exercises: clinical targets for testing and training from a normal database. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(8):941-4.
23. Evans K, Refshauge KM, Adams R. Trunk muscle endurance tests: reliability, and gender differences in athletes. *Journal of science and medicine in sport*. 2007;10(6):447-55.
24. Escamilla RF, Lewis C, Bell D, Bramblet G, Daffron J, Lambert S, *et al.* Core muscle activation during Swiss ball and traditional abdominal exercises. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2010;40(5):265-76.
25. Behm D, Colado JC. The effectiveness of resistance training using unstable surfaces and devices for rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther*. 2012;7(2):226-41.
26. S K, Chaturvedi R, Moolchandani H. Efficacy of Progressive Core Strengthening Exercise on Functional Endurance Tests and Hypertrophy of Multifidus, Transverses Abdominis in Healthy Female Subjects with Low Core Endurance. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*. 2014;10:114.
27. Akuthota V, Ferreiro A, Moore T, Fredericson M. Core stability exercise principles. *Current sports medicine reports*. 2008;7(1):39-44.
28. Willardson JM, Fontana FE, Bressel E. Effect of surface stability on core muscle activity for dynamic resistance exercises. *International journal of sports physiology and performance*. 2009;4(1):97-109.
29. Thompson B.J. Effect of surface stability on core muscle activity during dynamic resistance exercises. Logan: Utah State University;2008.
30. Behm D, Colado JC. The effectiveness of resistance training using unstable surfaces and devices for rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther*. 2012;7(2):226-41.



Case Report

Seorang Pasien dengan Batu Staghorn Bilateral dan Spondilitis Ankilosis : Laporan Kasus Langka

Sibin Chandra¹, Sofyan Rais Addin², Ardy Santosa², Eriawan Agung Nugroho², Mohamad Adi Soedarso², Dimas Sindhu Wibisono², Nanda Daniswara²

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Divisi Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.607>

Diajukan: 25 Januari 2019
Diterima: 04 Maret 2019

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Sibin Chandra
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
sibin_chandra@yahoo.com

Latar belakang : Spondilitis ankilosis merupakan penyakit peradangan sendi yang bisa mempengaruhi tulang-tulang axial yang dapat menyebabkan nyeri sendi, dan dapat berlanjut kepada penyatuan dari tulang belakang. Prevalensi penyakit ini diperkirakan mencapai 16,7 dari 10.000 orang di daerah Asia. Meskipun penyakit ini utamanya menyerang sendi, tetapi dilaporkan pula bahwa terdapat kasus manifestasi ekstraartikuler seperti halnya nefrolitiasis. Nefrolitiasis menyumbang sekitar 13,6% dari penderita spondilitis ankylosis. Kasus Nefrolithiasis Staghorn sinistra dengan spondilitis ankilosis pernah dilaporkan, tetapi belum pernah dengan kasus nefrolithiasis staghorn bilateral. Tujuan studi kasus ini adalah untuk mengetahui diagnosis dan tatalaksana spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis staghorn bilateral.

Presentasi kasus : Seorang pria berumur 38 tahun datang dengan keluhan nyeri hilang timbul pada pinggang sebelah kiri. Pasien sebelumnya telah didiagnosis dengan spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis bilateral dekstra dan sinistra serta telah menjalani operasi *Percutaneous Nephrolithotomy* dekstra pada bulan Juni 2018. Pada pemeriksaan didapatkan keterbatasan gerak sendi tulang belakang dan nyeri ketok kostovertebra di sebelah kanan dan kiri. Dari pemeriksaan foto polos didapatkan gambaran batu staghorn bilateral.

Simpulan : Pasien didiagnosis dengan spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis staghorn bilateral. Prosedur penegakan diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan tepat untuk menghindari kesalahan diagnosa. Penatalaksanaan nefrolitiasis perlu memperhatikan banyak aspek seperti ukuran batu, ketersediaan sarana dan prasarana, serta mobilitas pasien, supaya dicapai tingkat kesembuhan yang tinggi.

Kata kunci : Nefrolitiasis, Spondilitis ankilosis, *Percutaneous Nephrolithotomy*

Bilateral Staghorn calculus in patient with ankylosing spondylitis : a rare case

Abstract

Background : Ankylosing Spondylitis is inflammatory joint disease which can affect axial bone and produce joint pain and fusing vertebrae. Prevalence of this disease in Asia is 16,7 from 10.000 people. Eventhough this disease attack joint, but there is some reports in extra articular manifestation. 13.6% patient who have Ankylosing Spondylitis develop Nephrolithiasis in later stage. There were one case report about patient with left staghorn nephrolithiasis but not for bilateral staghorn nephrolithiasis. The purpose of this case study is to know the diagnosis and treatment of ankylosing ankilosis and nefrolitiasis bilateral staghorn.

Case Presentation : 38 years old man came to hospital with chief complaint intermiten pain in left flank region. Patient were diagnosed with Ankylosing Spondylitis and bilateral nephrolithiasis and already undergo *Percutaneous Nephrolitotomy* in right kidney, June 2018. There were a limitation in vertebrae range of motion and left costovertebrae angle pain. From the plain X-Ray, he was diagnosed as bilateral staghorn nephrolithiasis

Conclusion : Patient was diagnosed with Ankylosing Spondilitis and bilateral staghorn nephrolithiasis. The good diagnosis need to be made from the anamneses, physical examination, and radiologic and laboratory findings. Treatment for nephrolithiasis should considering lot of aspects such as stone size, machine availability, and patient mobility to get higher chance of patient's well being.

Keywords : Nephrolithiasis, Ankylosing Spondilitis, Percutaneous Nephrolithotomy

PENDAHULUAN

Spondilitis ankilosis adalah penyakit peradangan sendi yang bisa mempengaruhi tulang-tulang axial yang dapat menyebabkan nyeri sendi, dan dapat berlanjut kepada penyatuan dari tulang belakang. Pria terbukti memiliki kemungkinan lebih besar menderita penyakit ini. Sebanyak 80% penderita mulai mengalami keluhan pada usia 30 tahun.¹ Prevalensi penyakit ini diperkirakan mencapai 16,7 dari 10.000 orang di daerah Asia.² Meskipun penyakit ini utamanya menyerang sendi, tetapi dilaporkan pula bahwa terdapat kasus manifestasi ekstraartikuler seperti halnya nefrolitiasis. Nefrolitiasis menyumbang sekitar 13,6% dari penderita spondilitis ankylosis.³ Setidaknya 7% dari wanita dan 11% dari pria pernah mengalami nefrolitiasis.⁴ Biaya kesehatan untuk menanggulangi hal tersebut mencapai 2 miliar dollar Amerika pada tahun 2000.⁵ Hal-hal yang dapat mempengaruhi terbentuknya nefrolitiasis antara lain adalah pola makan, kebiasaan berkemih, obesitas, hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit jantung.⁵ Tujuan studi kasus ini adalah untuk mengetahui diagnosis dan tatalaksana spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis staghorn bilateral.

PRESENTASI KASUS

Seorang pria 38 tahun dengan keluhan nyeri di pinggang sebelah kiri. Nyeri bersifat hilang timbul dan terkadang menetap. Pasien sempat mengalami keluhan nyeri saat berkemih, rasa tidak puas/lampias saat berkemih, tetapi sekarang tidak lagi. Pasien tidak merasakan mual, muntah, dan meminum air lebih dari 1 liter tiap hari. Pasien mengaku sudah sejak lama sulit untuk menggerakkan tulang belakang, untuk membungkuk

ataupun untuk melakukan gerakan-gerakan antefleksi ataupun dorsofleksi vertebra.

Pasien menyangkal riwayat diabetes mellitus sebelumnya, penyakit asam urat, ataupun kolesterol tinggi. Pasien menyangkal menderita hipertensi sebelumnya. Sebelumnya pasien pernah didiagnosis spondilitis ankilosis dan nefrolitiasis staghorn bilateral. Pasien sudah menjalani operasi PCNL dekstra pada 24 April 2018. Pasien mengaku memiliki riwayat alergi *ciprofloxacin* dan ketorolac dengan manifestasi kulit melepuh sebelumnya. Riwayat penyakit serupa pada keluarga disangkal, riwayat penyakit imun, diabetes mellitus, dan hipertensi keluarga disangkal.



Gambar 1. Foto polos whole spine AP–Lateral



Gambar 2. Foto polos abdomen



Gambar 3. MSCT Abdomen

Pemeriksaan fisik menunjukkan pria berusia 38 tahun dengan berat badan 55 kg, tinggi badan 168 cm, tampak sakit ringan. Kesadaran composmentis, GCS 15, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 80 x/menit isi dan tegangan cukup, laju pernafasan 20 x/menit, teratur dan tidak ada suara nafas tambahan, suhu 36°C, nyeri skala VAS 3. Tidak didapatkan anemia pada kedua konjungtiva, pupil isokor diameter 3mm/3mm dan refleks pupil positif. Pemeriksaan dada menunjukkan simetris saat statis dan dinamis, tidak ada jejas, suara paru normal tidak ada *wheezing* ataupun ronkhi, suara jantung normal tidak ada bising. Pemeriksaan pada abdomen menunjukkan perut datar, tidak ada penonjolan umbilikus, terdapat bekas luka operasi di daerah kanan bawah. Bunyi usus normal, pekak sisi normal, tidak ada pekak alih.

Pada pemeriksaan regio *flank* kanan terdapat luka bekas operasi berukuran 0,5x0,5 cm. Tidak ada balotement dan tidak ada nyeri tekan, terdapat nyeri ketok kostovertebral. Pada pemeriksaan regio *flank* kiri tidak terdapat luka bekas operasi, tidak tampak massa ataupun tumor. Tidak terdapat balotement ginjal, didapatkan nyeri ketok kostovertebra kiri. Pada regio suprapubik dan genitalia tidak didapatkan kelainan.

Pada ekstremitas tidak didapatkan sianosis, edema, akral dingin, venektasi, CRT <2 detik. Pada pemeriksaan tulang belakang didapatkan keterbatasan gerak antefleksi dan dorsofleksi.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hemoglobin 12 gr%, Hematokrit 38,1%, Leukosit $6,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $386 \times 10^3/\mu\text{L}$. Gula darah 74 mg/dL, Urea 41 mg/dL, Kreatinin 2,1 mg/dL, natrium 141 mmol/mL, Kalium 3,0 mmol/L, Klorida 100 mml/dL, PPT 10,3 (kontrol : 10,0), APTT 40,4 (kontrol : 34,2). Foto polos whole spine AP-lateral dan pelvis AP pasien mendukung gambaran Spondilitis ankilosis grade IV (Gambar 1).

Pada pasien juga dilakukan foto polos abdomen hasil dari kontrol penyakit setelah prosedur PCNL dekstra sebelumnya (Gambar 2).

Pasien didagnosa dengan nefrolitiasis staghorn bilateral dengan spondilitis ankilosis. Selanjutnya pasien dijadwalkan untuk dilakukan prosedur PCNL (*Percutaneous Nephrolithotomy*) untuk penghancuran batu. Pasien diberikan *ceftriaxone* 2 gr/24 jam, infus RL 20 tpm, dan dipersiapkan menjalani operasi. Setelah menjalani operasi, jika tidak ada komplikasi yang terjadi pasien diperbolehkan pulang setelah beberapa hari.

DISKUSI

Pasien didiagnosis dengan spondilitis ankilosis berdasarkan modifikasi kriteria New York yaitu:⁵

1. Nyeri pinggang paling sedikit berlangsung selama 3 bulan, membaik dengan olahraga dan tidak menghilang dengan istirahat.

2. Keterbatasan gerak vertebra lumbal pada bidang frontal maupun sagital.
3. Penurunan relative derajat ekspansi dinding dada terhadap umur dan jenis kelamin
4. Sacroilitis bilateral grade 2-4
5. Sacroilitis unilateral grade 3-4

Pada pasien ini didapatkan point 1, 2, dan juga point 5 dari hasil pemeriksaan radiologi (Gambar.2). Pasien mendapatkan terapi Methotexate dan Sulfalazine sebagai bagian dari *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* (DMARD). Hal ini didukung oleh Lydia *et al* yang melakukan sistematik *literature review* dari 4 RCT dengan kesimpulan bahwa terdapat opsi tentang penambahan obat kombinasi dengan Methotexate pada pengobatan Sulfalazine yang gagal, namun hal ini tidak menambah nilai pada pasien naïve DMARD.⁶

Diagnosis dari nefrolithiasis bilateral didapatkan dari anamnesis nyeri yang muncul di regio *flank* secara intermiten. Keluhan nyeri juga bisa didapatkan dari pecahnya batu dan efek peristaltik ureter. Faktor resiko lain yang dapat membuat pasien terkena nefrolithiasis adalah sudah didiagnosa menderita spondilitis ankilosis sebelumnya. Keterlibatan organ lain seperti ginjal muncul pada 13,8% kasus dari 210 kasus Spondilitis Ankilosis pada penelitian pada tahun 2005⁷ Penderita Spondilitis Ankilosis memiliki kemungkinan terkena nefrolithiasis 2 kali lebih banyak dibandingkan dengan populasi normal⁸ Salah satu dugaan adalah karena adanya gen ANKH yang berperan dalam hipofosfatemia.⁹

Diagnosis juga didapatkan dari pemeriksaan fisik yang mengarah kepada nefrolithiasis yaitu nyeri ketok sudut kostovertebra sinistra. Diagnosis kemudian ditegakkan lewat pemeriksaan penunjang foto polos abdomen dan BNO IVP, serta MSCT abdomen (Gambar 3).

Tatalaksana yang dapat diberikan pada penderita nefrolithiasis terdiri atas tatalaksana bedah dan non bedah. Tatalaksana non pembedahan dapat berupa terapi medikamentosa untuk membuang batu lewat saluran kemih, ataupun menggunakan teknik ESWL (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*). Dengan teknik ESWL, batu ginjal dipecah menjadi lebih kecil-kecil untuk selanjutnya dapat dikeluarkan melalui saluran kencing. ESWL lebih efektif untuk batu yang berukuran kecil dan tidak bisa digunakan untuk batu yang terlalu besar. Prosedur lain yang dapat dikerjakan adalah PCNL atau *Percutaneous Nephrolithotomy*, salah satu prosedur *minimally invasive* yang menggunakan tusukan kecil dari region *flank* menuju kaliks untuk kemudian dilakukan pemecahan. Prosedur lain yang tersedia adalah RIRS atau *Retrograde Intra Renal Surgery* yang memasukan endoskopi kabel optik melewati uretra sampai akhirnya menuju ginjal.

Bozini dkk melakukan penelitian untuk membandingkan keefektifitasan dari ketiga prosedur

tersebut pada batu yang berukuran kurang dari 2 cm. Hasilnya PCNL dan RIRS masih lebih baik dalam hal *stone free rate* (SFR) yaitu 82,1% dan 87,3% dibandingkan dengan ESWL yang hanya mencapai 61,8%. Prosedur ulang juga lebih tinggi hasilnya pada RIRS dan PCNL dibandingkan dengan ESWL 61,3%.¹⁰ Sementara RIRS lebih unggul dbandingkan PCNL dalam hal lama prosedur, paparan radiasi dan durasi perawatan di rumah sakit.¹⁰

Pada kasus nefrolithiasis staghorn, PCNL lebih disarankan dibandingkan dengan prosedur yang lain. PCNL juga disarankan untuk batu yang berukuran lebih dari 20 mm.¹¹ Prosedur PCNL juga relatif aman pada pasien dengan kelainan tulang belakang.¹² PCNL biasa dilakukan dengan 2 macam posisi yaitu supinasi dan pronasi. Kedua posisi ini tidak memiliki perbedaan pada SFR, waktu operasi, dan durasi rawat. Tetapi pasien dengan kelainan tulang belakang yang parah merupakan kontraindikasi realtif untuk posisi pronasi. Pada pasien ini PCNL dilakukan dengan dibantu fluoroskopi menggunakan C-Arm (Gambar 4).¹³

Prosedur ini sulit dilakukan karena pemosisian pasien yang menantang. Setelah prosedur penghancuran batu selesai, dilakukan pemasangan DJ Stent untuk mencegah adanya obstruksi yang disebabkan oleh sisa-sisa batu hasil penghancuran. Selain itu dilakukan pemasangan nefrostomy untuk mencegah pembengkakan dari ginjal.

SIMPULAN

Pasien didiagnosis dengan spondilitis ankilosis dan nefrolithiasis staghorn bilateral. Prosedur penegakan diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan tepat untuk menghindari kesalahan diagnosa. Penatalaksanaan nefrolithiasis perlu memperhatikan banyak aspek seperti ukuran batu, ketersediaan sarana dan prasarana, serta mobilitas pasien, supaya dicapai tingkat kesembuhan yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van der Linden S, Brown M, Kenna T, Maksymowych W, Robinson P. Ankylosing spondylitis. In Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology [10th Ed.] 2017 (Vol. 2, pp. 1256-1279). Elsevier.
2. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2013 Dec 9;53(4):650-7.
3. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 May 1;23(3):389-92.
4. Ergenoglu P, Askin S, Poyraz P, Turunc T, Acil M, Eker E, Cok OY, Ulger H, Aribogan A. Percutaneous nephrolithotomy in an ankylosing spondylitis patient: Point of view of an anaesthesiologist. *The American Journal of Case Report*.

- 2008;9:395-8.
5. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Advances in chronic kidney disease*. 2015 Jul 1;22(4):273-8.
 6. Schipper, L. G., Fransen, J., Barrera, P. & Riel, P. L. C. M. Van. Methotrexate in combination with sulfasalazine is more effective in rheumatoid arthritis patients who failed sulfasalazine than in patients naive to both drugs. *Rheumatology Journal*. 2009 May;48:828-833
 7. Ben CT, Ajlani H, Ben FM, Ben TA, Ben HM, Khedher A. Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases. *La Revue de medecine interne*. 2005 Dec;26(12):966-9.
 8. Jakobsen AK, Jacobsson LT, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is nephrolithiasis an unrecognized extra-articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population-based Swedish national cohort study with matched general population comparator subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 25;9(11):e113602.
 9. Korkmaz C, Sayer JA. ANKH and renal stone formation in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2012 Aug 1;39(8):1756.
 10. Bozzini G, Verze P, Arcaniolo D, Dal Piaz O, Buffi NM, Guazzoni G, Provenzano M, Osmolorski B, Sanguedolce F, Montanari E, Macchione N. A prospective randomized comparison among SWL, PCNL and RIRS for lower calyceal stones less than 2 cm: a multicenter experience. *World journal of urology*. 2017 Dec 1;35(12):1967-75.
 11. Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *International Journal of Surgery*. 2016 Dec 1;36:660-4.
 12. Izol V, Aridogan IA, Borekoglu A, Gokalp F, Hatipoglu Z, Bayazit Y, Zeren S. Percutaneous nephrolithotomy in prone position in patients with spinal deformities. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(11):21053.
 13. Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M. An update on supine versus prone percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urology journal*. 2016 Oct 10;13(5):2814-22.



Case Report

Peran Latihan Terapeutik pada Pasien Wanita 23 Tahun dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Rahmatika¹, Rudy Handoyo²

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.608>

Diajukan: 24 Januari 2019

Diterima: 19 Februari 2019

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Rahmatika
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

tikafitria99@gmail.com

Latar belakang : Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang heterogen dan melibatkan banyak organ dengan gambaran klinis yang beragam. Penyakit ini umumnya terjadi pada wanita setelah masa pubertas dan dipengaruhi oleh faktor genetika. Pada LES didapatkan keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Dilaporkan bahwa pada 1000 pasien LES di Eropa yang diikuti selama 10 tahun, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah arthritis sebesar 48,1%, ruam malar 31,1%, nefropati 27,9%, fotosensitivitas 22,9%, keterlibatan neurologik 19,4% dan demam 16,6%.

Kasus : Kami melaporkan pasien LES wanita usia 23 tahun dengan arthritis lupus yang mengakibatkan limitasi lingkup gerak sendi (LGS) bahu dan jari tangan sehingga kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari (AKS) menggunakan tangan antara lain menggenggam dan memakai pakaian dalam. Ditemukan juga abnormalitas pola jalan akibat kekakuan lutut kiri, serta terbatasnya jarak tempuh saat berjalan akibat nyeri sendi ekstremitas bawah. Kami memberikan program latihan aerobik dan latihan LGS ekstremitas bawah menggunakan *static ergocycle*, latihan LGS ekstremitas atas dengan *Mechanical Therapy Unit* (MTU) serta latihan motorik halus dan latihan AKS.

Simpulan : Setelah empat minggu terapi, pasien mengalami perbaikan dalam menggenggam dan memakai pakaian dalam serta mampu berjalan dalam jarak sekitar 100 m tetapi pasien masih berjalan jinjit pada tungkai kiri akibat kekakuan lutut dan pergelangan kaki kiri.

Kata kunci : LES, arthritis, latihan aerobik, latihan LGS

The role of therapeutic exercise in 23 year-old female patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Abstract

Background : Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease that involves many organs with diverse clinical features. This disease generally occurs in women after their puberty, and is influenced by genetic factors. It involved the skin and mucosa, joints, blood, heart, lungs, kidneys, central nervous system (CNS) and immune system. It was reported that in 1000 SLE patients in Europe who were examined for 10 years, the most common clinical manifestations were arthritis (48.1%), malar rash (31.1%), nephropathy (27.9%), photosensitivity (22.9%), neurologic involvement (19.4%) and fever (16.6%).

Case : In this study, we reported a 23-year-old female SLE patient with lupus arthritis resulting in a limitation of shoulder and finger range of motion (ROM) that caused difficulty in doing activity of daily living (ADL) using hands including grasping and wearing underwear. We also found gait pattern abnormality due to left knee stiffness, and limited distance in walking due to joint pain in the lower limb. We gave her an aerobic exercise program and lower limb ROM exercise using static ergo cycle, upper limb ROM exercise with Mechanical Therapy Unit (MTU) as well as fine motor exercise and ADL exercise.

Conclusion : After four weeks of therapy, the patient was experienced improvement in holding and wearing underwear. She was able to walk within a distance of about 100 meters. However, the patient was still walking tiptoeing on the left lower extremity due to stiffness on her left knee and ankle.

Keywords : SLE, arthritis, aerobic exercise, ROM exercise

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun multisistem kronik dengan etiologi yang tidak diketahui dengan manifestasi klinik terbanyak pada kulit dan sistem muskuloskeletal.¹

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait terapi non farmakologis berupa latihan untuk meningkatkan kebugaran fisik dan kapasitas fungsional pasien LES.² Latihan diketahui memiliki potensi terapeutik berupa efek anti inflamasi pada berbagai penyakit kronik termasuk LES.³ Regimen latihan dan terapi fisik pada pasien LES harus bersifat individual, disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi pasien serta bertujuan agar pasien LES tetap aktif dan terhindar dari efek immobilisasi dalam waktu yang lama.⁴

Laporan kasus ini bertujuan menggambarkan peran latihan sebagai bagian terapi non farmakologis pada pasien LES dengan gambaran klinis keterlibatan sendi dengan titik berat mengembalikan pasien ke fungsional semula sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien LES.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 23 tahun dengan LES dirujuk dari bagian Penyakit Dalam ke Instalasi Murai Bagian Rehabilitasi Medik RSUP Dr. Kariadi dengan keluhan gangguan AKS dan gangguan pola jalan (jinjit). Pasien didiagnosa LES 3 tahun sebelumnya. Saat ini pasien merasakan nyeri pada sendi-sendi tubuh terutama pergelangan kaki, lutut dan jari-jari tangan (VAS 5-6). Tidak ada rasa panas di sendi, kemerahan maupun

bengkak. Pasien mengalami kesulitan dalam menggenggam sedangkan menjepit kertas dengan dua jari dapat dilakukan. Pasien juga kesulitan dalam ambulasi (jalan) lebih dari 10 meter karena nyeri. Kaki kiri jinjit jika berjalan, kedua lutut tidak dapat diluruskan maksimal (kiri lebih berat). Kedua lutut juga tidak dapat ditekuk maksimal. AKS mandiri tetapi pasien mengalami kesulitan saat memakai pakaian dalam. Pasien mampu naik turun tangga dengan berpegangan.

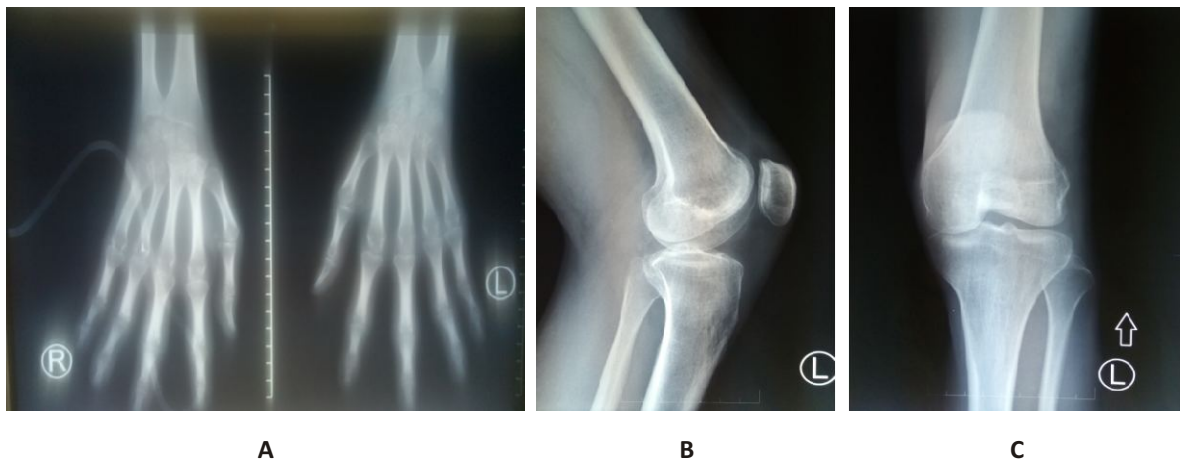
Pemeriksaan status internus seluruhnya dalam batas normal kecuali untuk IMT 17,89 yang menunjukkan *underweight*. Sedangkan pada pemeriksaan muskuloskeletal didapatkan keterbatasan lingkup gerak sendi tubuh yang dapat dilihat pada tabel 1.

Pada pemeriksaan Hematologi didapatkan anemia (Hb=10,8 g/dl), LED 1 jam 102 mm, LED 2 jam 118 mm, CRP kuantitatif 3,24 mg/dl dan pada pemeriksaan urine tidak didapatkan proteinuria. Pemeriksaan radiologis tangan pada tanggal 18 September 2017 tidak menunjukkan tanda-tanda erosi dan pemeriksaan radiologis lutut tanggal 7 Januari 2019 menunjukkan tidak ada kelainan pada lutut kiri.

Pasien mendapatkan terapi Calcium 500mg, metylprednisolone 1x4 mg, asam mefenamat 3x1 tablet dan Mycophenolate 1x360 mg. Pasien diberikan program Rehabilitasi Medik berupa latihan LGS sendi bahu menggunakan MTU dan latihan *endurance* sekaligus latihan LGS tungkai bawah menggunakan *static ergocycle*, juga diberikan program latihan motorik halus yakni latihan menggenggam dengan *handgrip* dan latihan LGS bahu dengan menggunakan *cone* untuk melatih gerakan internal rotasi dan eksternal rotasi.



Gambar 1. *Stiffness genu sinistra*



Gambar 2. A. X Foto Manus dextra et sinistra B & C. X Foto Genu sinistra

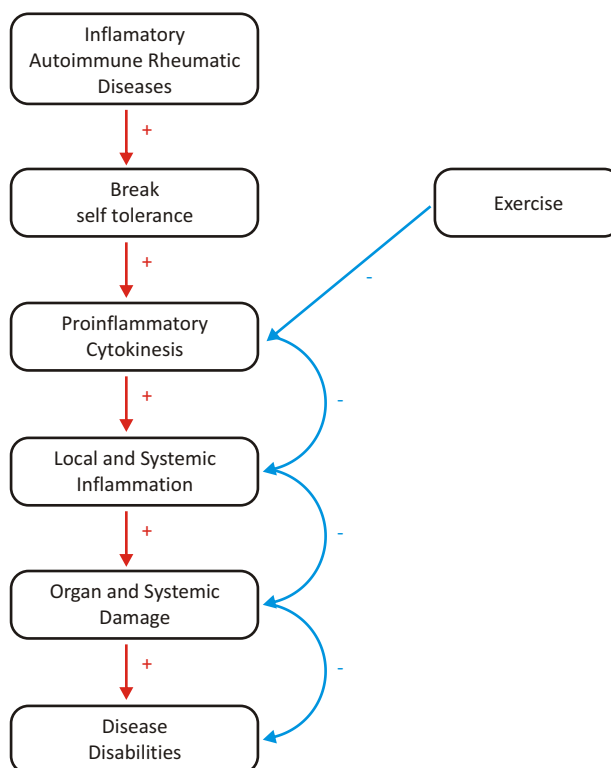
TABEL 1
Pemeriksaan LGS

		Dextra	Sinistra
Shoulder	(S)	20°-0°-160°	20°-0°-155°
	(F)	90°-0°-25°	90°-0°-25°
	(H)	30°-0°-30°	30°-0°-30°
Elbow	(S)	0°-0°-140°	0°-0°-150°
Wrist	(S)	10°-0°-55°	25°-0°-75°
Fingers	(S)	Terbatas	Terbatas
Hip	(S)	0°-0°-90°	0°-0°-90°
Knee	(S)	5°-5°-90°	15°-15°-90°
Ankle	(S)	5°-0°-10°	5°-5°-5°

DISKUSI

Inflamasi kronik adalah gambaran umum penyakit rematik autoimun termasuk LES sehingga menghambat

atau mengurangi inflamasi merupakan strategi utama terapi pada LES. Dalam konteks ini, latihan memiliki potensi terapeutik dalam menghambat proses inflamasi sekaligus memperbaiki gejala klinis LES seperti terlihat



Gambar 3. Jalur Fisiopatologi yang menyebabkan *outcome* klinis yang jelek akibat proses inflamasi pada penyakit reumatik autoimun (panah merah). Peran latihan dalam menghambat proses ini (panah biru).⁵

pada gambar 3.⁵

Penelitian juga menunjukkan bahwa latihan pada pasien LES aman dan efektif dalam memperbaiki *outcome* klinis seperti *fatigue*, depresi, kapasitas aerobik, kontrol otonom serta kualitas hidup.⁶⁻¹¹

Peran latihan dalam menghambat proses inflamasi dapat dijelaskan sebagai berikut. Pada saat latihan terjadi kontraksi otot skelet dimana proses ini menghasilkan sitokin (disebut juga myokin) yakni interleukin 6 (IL-6) yang kemudian diikuti oleh sitokin anti inflamasi lainnya yaitu interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1 ra), IL-10 dan reseptor TNF. Menarik untuk dicatat bahwa sitokin intra muskular yang dihasilkan berbeda dengan Interleukin yang dihasilkan oleh makrofag. Sinyal Interleukin 6 yang dihasilkan oleh makrofag tergantung pada jalur aktivasi NFκB sehingga memprovokasi respon inflamasi. Sebaliknya Interleukin 6 yang dihasilkan oleh otot diaktivasi oleh jalur Ca²⁺ dari sel T yang teraktivasi dan jalur glikogen. Oleh karenanya IL-6 yang dihasilkan selama latihan memiliki efek anti inflamasi dan bukan efek pro inflamasi.¹³

Latihan pada pasien LES bertujuan meningkatkan lingkup gerak sendi, mengurangi kekakuan otot, menguatkan tendon dan otot untuk menstabilkan sendi, membantu menguatkan tulang dan mencegah osteoporosis yang disebabkan penggunaan kortikosteroid, meningkatkan dan mempertahankan

kesehatan jantung serta membantu menurunkan berat badan.¹⁴

Telah diketahui bahwa LES akan menyebabkan komplikasi jangka panjang berupa obesitas, osteoporosis, penyakit kardiovaskular, meningkatkan resiko penyakit cerebrovaskular, sehingga pasien LES cenderung memiliki gaya hidup sedenter dan penurunan aktivitas fisik (*physical inactivity*) yang akan menyebabkan penurunan kapasitas latihan.¹⁵ *Physical inactivity* diketahui adalah faktor resiko utama terbesar keempat dan menjadi penyebab 13,4 juta disabilitas di seluruh dunia.¹⁶

Latihan aerobik (*endurance*) merupakan salah satu fondasi latihan pada pasien LES. Latihan *endurance* dapat diberikan menggunakan *treadmill*, *static ergocycle* maupun berjalan dan intensitasnya dapat ditingkatkan bertahap. Pada pasien ini diberikan latihan *endurance* (*sub maximal exercise*) menggunakan *static ergocycle* dengan frekuensi 3 kali seminggu dimulai dengan intensitas rendah sebesar 40% HR maximal selama 10 menit, dengan *Borg Scale* 9-11 untuk *effort* dan 3-4 untuk *leg fatigue*. Pasien LES diketahui memiliki fotosensitivitas terhadap paparan sinar matahari yang dapat membatasi latihan di luar ruangan, maka latihan pasien dalam laporan kasus ini dilakukan di dalam ruangan gymnasium dan terlindung dari cahaya matahari. *Clinical Practice Guidelines on Systemic Lupus*

Erythematosus in The Spanish merekomendasikan program latihan *endurance* diberikan pada pasien LES yang stabil (*low to moderate disease*) dengan peningkatan intensitas yang disesuaikan dengan toleransi pasien. Latihan aerobik (*endurance*) dengan supervisi tidak memperburuk perjalanan penyakit LES dan bahkan mampu mengurangi *fatigue*, meningkatkan kebugaran, status kesehatan, dan kapasitas fisik (*Level of Evidence : B*).¹⁹

Selain dapat digunakan untuk latihan *endurance*, *static ergocycle* juga dapat digunakan untuk latihan LGS tungkai bawah. Adanya keterbatasan LGS sendi lutut kiri menjadi salah satu penyebab plantar fleksi kaki kiri sehingga pasien berjalan jinjit pada kaki kiri. Untuk melatih ekstensi lutut kiri maka posisi sadel *static ergocycle* ditinggikan. Kondisi *stiffness* lutut kiri ini jika dibiarkan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kontraktur lutut dan pergelangan kaki kiri, sedangkan dalam jangka pendek akan menyebabkan rasa nyeri hingga ulkus pada daerah metatarsal oleh karena *weight bearing* yang tidak terdistribusi dengan baik. Posisi plantar fleksi kaki kiri ini menyebabkan gangguan pola jalan dimana pasien kehilangan fase *heel strike* dan *midstance*.

Latihan juga diketahui memiliki efek dalam membantu absorpsi Calcium. Zittermann *et al* melakukan penelitian pada delapan belas atlet dengan metode *cross over*. Subjek mendapatkan perlakuan berupa latihan aerobik (lari) selama 60 menit (70% dari kecepatan maksimal) dan istirahat selama 60 menit. Kadar absorpsi Calcium dalam usus (Fc_{240}) diukur menggunakan *stable strontium test*. Nilai Fc_{240} secara signifikan meningkat sebagai respon dari latihan dibandingkan saat istirahat ($16,2 \pm 0,7\%$ vs $14,6 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$).²⁰

Adanya kekakuan jari-jari tangan pada pasien menyebabkan gangguan AKS. Sebelum diberikan latihan AKS pasien diberikan *paraffin bath*. Dalam penelitian terhadap pasien arthritis, perbaikan yang signifikan secara statistik pada lingkup gerak sendi dan fungsi menggenggam didapatkan setelah penanganan dengan *paraffin baths* yang dikombinasikan dengan latihan lingkup gerak sendi aktif, sementara *paraffin baths* saja tidak memberikan efek yang signifikan secara statistik. Hal ini sekali lagi menegaskan pentingnya melakukan latihan yang dikombinasikan dengan penggunaan *paraffin bath*.²¹

Setelah pemberian *paraffin bath* dilanjutkan dengan latihan AKS yang diberikan saat sudah tidak didapatkan tanda-tanda inflamasi akut. Selain latihan dengan *handgrip* dan *cone*, pasien diberikan latihan di rumah untuk melatih LGS sendi bahu seperti menggunakan sapu, tongkat, handuk, serta latihan AKS seperti menalikan celemek, mengancingkan resleting untuk meningkatkan LGS gerakan internal rotasi, menyisir rambut untuk melatih LGS gerakan eksternal

rotasi, menulis, membuka peniti dan mengancingkan baju untuk melatih LGS pergelangan tangan dan jari-jari tangan.

Selain latihan AKS pasien juga diberikan edukasi mengenai teknik konservasi energi sehingga pasien LES tidak mudah *fatigue* saat melakukan aktivitas sehari-hari. Teknik konservasi energi atau yang disebut juga dengan teknik penyederhanaan aktivitas bertujuan untuk mengurangi pemakaian energi dan meningkatkan efisiensi aktivitas.²²

Setelah 8 kali program latihan di Instalasi Rehabilitasi Medik pasien merasa kemampuan menggenggam lebih baik dan LGS gerakan internal rotasi dan eksternal rotasi meningkat. Pasien juga merasa tidak mudah lelah saat beraktivitas. Sayangnya pasien masih berjalan dengan cara berjinjit pada kaki kiri. Tampaknya *stiffness* lutut kiri cukup berat sehingga belum dapat mencapai target ekstensi penuh pada lutut. Kami menyarankan agar pasien melanjutkan program rehabilitasi medik dan dilakukan evaluasi ulang dalam 3 bulan.

SIMPULAN

Penanganan pasien LES dengan poli arthritis membutuhkan program yang komprehensif serta kerjasama yang baik antara dokter penyakit dalam, dokter rehabilitasi medik, fisioterapis, terapis okupasi serta tentu saja dengan pasien dan keluarganya. Perlu dilakukan eksplorasi lebih lanjut secara imunologis untuk mengetahui efek latihan terapeutik terhadap penanda inflamasi serta penilaian pencapaian VO max sebelum dan sesudah latihan serta perlu pemeriksaan MRI untuk mengetahui kondisi jaringan lunak seperti tendon, otot, ligamen sekitar lutut kiri untuk mengetahui penyebab keterbatasan LGS dan *stiffness* lutut kiri. Selain itu perlu asesmen lebih lanjut mengenai status gizi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1997; 40: 1725.
2. Balsamo S, Neto L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: An association with reduced physical fitness. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10: 514-18.
3. Perandini L, Pinto A, Roschel H, Benatti F, Lima F, Bonfá E, *et al*. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12: 218-24.
4. Wallace D. Principles of Therapy, Local Measures, and NSAIDs. In: Wallace D, Bevrá H, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 7th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 1133-34.
5. L.A. Perandini, Pinto A, Roschel H, Bennati F, Lima F, Bonfa E, *et al*. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases.

- Autoimmunity Reviews 2012;12:218–24.
6. Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley LH, *et al.* Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1989;28(6):500–5.
 7. Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, *et al.* A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2000;13(5):262–9.
 8. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(9):1050–4.
 9. Clarke-Jensen AC, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengshoel AM. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;53(2):308–12.
 10. Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RT, Schenkman S, Neto TL. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):838–44.
 11. Yuen HK, Holthaus K, Kamen DL, Sword DO, Breland HL. Using wii fit to reduce fatigue among african american women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 2011;20(12):1293–9
 12. Miossi R, Benatti FB, de Sá Pinto AL, Lima FR, Borba EF, Lprado DM, *et al.* Exercise training counterbalances chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Research* 2012;64(8):1159–66.
 13. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88(4):1379–406.
 14. Dale M. Exercise and Lupus: Effects and Guidelines. Saddleback Memorial Medical Center; 2000.
 15. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical activity program is helpful for improving quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Tohoku J. Exp. Med* 2015;237:193–99.
 16. Sharif K, Watad A, Bragazzi N, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: get moving and manage the disease. *Autoimmunity Reviews* 2018;17:53–72.
 17. Marivone A, Mônica C, Lílian T, Wander O, Marcos M, Ilma A. Evaluation of respiratory impairment in patients with systemic lupus erythematosus with the six-minute walk test. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54 (3):192–99.
 18. Goodman C, Helgeson K. Exercise prescription for medical conditions. Philadelphia: F.A. Davis Company. 2011:106–7.
 19. Ministry of Health, Social Services and Equality. Clinical Practice Guidelines on Systemic Lupus Erythematosus. 2015 : 32.
 20. Zittermann A, Sabatschus O, Jantzen S, Platen P, Danz A, Stehle P. Evidence for an acute rise of intestinal calcium absorption in response to aerobic exercise. *Eur J Nutr* 2002: 189–96.
 21. Prentice WE. Therapeutic modalities in rehabilitation. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005: 259–393.
 22. Watchie J. Cardiovascular and pulmonary physical therapy: a clinical manual. 2nd ed. Missouri: Saunders; 2010.



Case Report

Erupsi Akneiformis pada AML dengan Regimen Kemoterapi “3+7”

Bayu Prio Septiantoro, Indra Pradipta

Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.609>

Diajukan: 25 Januari 2019

Diterima: 20 Februari 2019

Afiliasi Penulis:

Instalasi Farmasi RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:

Bayu Prio Septiantoro
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

bayupharm.d@gmail.com

Latar belakang : Kemoterapi bertanggungjawab terhadap sebagian besar manifestasi kulit dalam perawatan pasien kanker. Daunorubicin selama 3 hari ditambah sitarabin selama 7 hari untuk kemoterapi induksi pada pasien dengan AML dikenal sebagai regimen “3 + 7”. Walaupun erupsi akneiformis biasanya muncul pada pasien yang mendapatkan agen penghambat EGFR dan antibodi monoclonal, reaksi kulit ini juga dapat dialami pasien yang mendapatkan regimen daunorubicin atau sitarabin.

Laporan Kasus : Seorang wanita berusia 19 tahun dengan diagnosa AML masuk rumah sakit untuk menjalani kemoterapi dengan regimen 3+7 (daunorubicin 45 mg/m² selama 3 hari dan sitarabin 100 mg/m² selama 7 hari). Setelah hari pertama kemoterapi diberikan, muncul akne berupa bintik merah di wajah dan bertambah berat setelah sesi kemoterapi selesai dimana meluas hingga ke leher, dada dan punggung bahkan ke daerah kulit kepala, dengan adanya rasa gatal, papul dan eritema. Ia terdiagnosa erupsi akneiformis.

Tujuan : Untuk melaporkan kasus reaksi kulit berupa erupsi akneiformis pada pasien dengan diagnosa AML yang menjalani kemoterapi dengan regime 3+7.

Pembahasan : Lesi erupsi akneiformis biasanya muncul sebagai papula dan pustula inflamasi monomorfik yang biasanya melibatkan wajah, leher, dada, punggung atas dan dapat diperluas hingga selain daerah seboroik. Beberapa karakteristik dapat membantu untuk mendukung hubungan potensial antara obat dengan munculnya akne. Diantaranya yang teridentifikasi pada pasien ini yaitu timbulnya akne secara tiba-tiba tanpa adanya riwayat akne vulgaris sebelumnya, lesi monomorfik dengan inflamasi, serta sedikit komedo dan kista. Terdapat empat tingkatan yang dapat digunakan dalam mengklasifikasikan keparahan efek samping kulit ini dimana tingkat III (berat) dapat diberikan antibiotik secara oral seperti klindamisin 300 mg/12 jam.

Simpulan : Reaksi kulit berupa erupsi akneiformis dapat muncul pada pasien yang mendapatkan obat selain EGFR inhibitor dan antibodi monoclonal yaitu daunorubicin dan atau sitarabin. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui agen spesifik yang menjadi penyebab, serta mekanisme terjadinya reaksi tersebut.

Kata kunci : Erupsi akneiformis, sitarabin, daunorubicin, kemoterapi

Acneiform eruption related 3+7 chemotherapy regimen for AML treatment

Abstract

Background : Chemotherapy is responsible for most skin manifestations experienced by cancer patients. Three days of daunorubicin and seven days of cytarabine for induction chemotherapy is known as a "3 + 7" regimen. Though skin manifestation in the form of acneiform eruption usually appears among patients administered EGFR inhibitors and monoclonal antibodies, it can be experienced by those administered with daunorubicin or cytarabine.

Case : A 19-year-old woman diagnosed with AML was admitted for chemotherapy with 3 + 7 (daunorubicin 45 mg/m² for 3 days and cytarabine 100 mg/m² for 7 days). After the first day of chemotherapy, acne appeared in the form of red spots in the face and getting heavier after completion of chemotherapy cycle extending to neck, chest, back and scalp with itch, papules and erythema. He was diagnosed with acneiform eruptions.

Discussion : Acneiform eruptions lesions usually appears in the form of monomorphic inflammatory mostly involving face, neck, chest and upper back which can expand to other than seborrheic areas. Some manifestations can help support potential relationship between acneiform and drugs administered. Those identified in this patient involving sudden onset of acne without history of acne vulgaris, monomorphic lesions with inflammation, lack of comedones and cysts. There are four classification levels for manifestation severity, in which patients with level III (severe) can be treated with oral clindamycin.

Conclusion : In addition to EGFR inhibitors and monoclonal antibodies, daunorubicin and cytarabine can cause skin reactions in the form of acneiform. Further researches are needed to find out the causing agent and mechanism of these reactions.

Keywords : acneiform eruption, cytarabine, daunorubicin, chemotherapy

PENDAHULUAN

Reaksi kulit akibat obat muncul pada 2-3% pasien rawat inap sebagai fenomena yang terkait dengan diagnosis kanker atau sebagai konsekuensi dari pengobatan terkait kanker.⁶ Kemoterapi bertanggungjawab terhadap sebagian besar manifestasi kulit dalam perawatan pasien kanker berupa mukositis, ekstrasvasasi, hiperpigmentasi dan hipersensitivitas.⁹

Acute Myeloid Leukemia (AML) adalah bentuk leukemia akut yang paling umum dialami pasien dewasa. Kombinasi daunorubicin selama tiga hari dan sitarabin selama tujuh hari atau lebih yang dikenal sebagai regimen "3 + 7" telah digunakan selama empat puluh empat tahun dan tetap menjadi standar induksi regimen internasional.⁷ Toksisitas pada kulit dikaitkan dengan sejumlah agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati leukemia akut, termasuk sitarabin dan daunorubicin.¹² Sebuah penelitian telah menunjukkan adanya reaksi kulit akibat sitarabin dosis tinggi berupa ruam kemerahan dan erupsi akneiformis yang muncul akibat agen EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib) dan antibodi monoclonal (setuksimab, trastuzumab).²⁴ Pada laporan ini, kami akan mendeskripsikan sebuah reaksi kulit berupa erupsi akneiformis yang muncul segera setelah mendapatkan kemoterapi regimen 3+7 pada seorang wanita berusia 19 tahun dengan AML.

LAPORAN KASUS

Pasien berusia 19 tahun dengan diagnosa *Acute Myeloid Leukemia* (AML) masuk rumah sakit tanggal 15 Oktober

2018 dalam keadaan lemas, batuk dan flu. Menjalani kemoterapi dengan regimen 3+7 (daunorubicin 45 mg/m² selama 3 hari dan sitarabin 100mg/m² selama 7 hari). Kemoterapi dimulai pada 27 Oktober 2018 dengan hasil laboratorium yang baik (Hb 12,2 g/dL, Leukosit 4800/uL, Trombosit 250.103/uL). Akne muncul sehari setelah kemoterapi diberikan, berupa bintik merah di wajah dan bertambah berat setelah sesi kemoterapi selesai dimana meluas hingga ke leher, dada, punggung dan kulit kepala disertai rasa gatal, papul, pustul dan eritema. Pasien didiagnosa mengalami erupsi akneiformis. Pasien kemudian diberikan loratadin tablet 10 mg/24 jam, zink tablet 20 mg/24 jam, krim mometason dan asamfusidat dengan perbandingan 5:2 tiap 8 jam.



Gambar 1. Erupsi akneiformis setelah selesai kemoterapi regimen 3+7



Gambar 2. Hari ke 12 setelah diberikan terapi

TABEL 1
Skala Penilaian *Acneiform Rash*¹

Normal	Tingkat I (Ringan)	Tingkat II (Sedang)	Tingkat III (Berat)	Tingkat III (Mengancam jiwa)
Kulit normal	Papula dan atau pustula yang mencakup <10% luas permukaan tubuh, yang mungkin atau mungkin tidak berhubungan dengan gejala pruritus atau kulit sensitif	Papula dan atau pustula meliputi 10–30% luas permukaan tubuh, yang mungkin terkait atau tidak dengan gejala pruritus atau kulit sensitif; berkaitan dengan dampak psikososial; aktivitas sehari-hari	Papula dan atau pustula meliputi >30% luas permukaan tubuh, yang mungkin terkait atau tidak dengan gejala pruritus atau kulit sensitif; membatasi aktivitas dalam merawat diri sendiri; terkait dengan super infeksi lokal dan diindikasikan pemberian antibiotik oral	Papula dan atau pustula yang mencakup banyak lokasi di area permukaan tubuh, yang mungkin atau mungkin tidak berhubungan dengan gejala pruritus atau nyeri tekan dan berhubungan dengan super infeksi ekstensif dan diindikasikan pemberian antibiotik injeksi; mengancam jiwa

Dikarenakan tidak tampak perbaikan bermakna setelah 5 hari terapi, diberikan terapi tambahan berupa klindamisin tablet 300 mg/12 jam. Perbaikan tampak setelah 7 hari pemberian terapi ditandai dengan berkurangnya eritema dan tidak ada lagi keluhan gatal. Namun ia akhirnya meninggal karena muncul syok sepsis setelah terjadi demam neutropenia pada hari ke 16.

PEMBAHASAN

Erupsi akneiformis yang diinduksi obat dapat terjadi selama masa kanak-kanak, remaja, dan dewasa. Lesi biasanya muncul sebagai papula dan pustula inflamasi monomorfik tanpa komedo atau kista yang melibatkan wajah, leher, dada dan punggung atas yang dapat meluas selain ke daerah seboroik.⁸

Erupsi akneiformis yang diinduksi oleh obat adalah reaksi non-alergi dimana uji *skin test* tidak akan bermanfaat. Diagnosis dapat didasarkan pada sifat lesi monomorfik dan riwayat penggunaan obat yang terkait.³ Beberapa karakteristik mungkin dapat membantu untuk mendukung hubungan potensial antara obat dengan munculnya akne, diantaranya yang teridentifikasi pada pasien ini yaitu timbulnya akne secara tiba-tiba tanpa adanya riwayat akne vulgaris sebelumnya, lesi monomorfik dengan inflamasi, serta sedikitnya komedo dan kista atau muncul secara sekunder akibat lesi inflamasi.⁵ Beberapa hipotesis yang menjelaskan manifestasi kulit akibat sitarabin telah dipublikasikan, melibatkan reaksi imun, kerusakan pembuluh darah atau hiper reaktifitas dan akumulasi epitel langsung dan toksisitas.¹⁰ Sedangkan folikulitis, seboroik, dan kulit

kering telah dilaporkan pada 5% pasien yang menerima daunorubicin liposomal, reaksi alergi dan pruritus pun dapat terjadi.¹¹

Tetrasiklin telah terbukti memiliki khasiat dalam profilaksi serupsi akneiformis pada penggunaan setuksimab. Beberapa strategi pengobatan yang dapat digunakan adalah dengan tetrasiklin, metronidazol, klindamisin dan *steroid topical* atau oral pada kasus yang parah.¹² Pada kasus ini termasuk *acneiform rash* tingkat III, perbaikan secara signifikan setelah diberikan klindamisin tablet 300 mg/12 jam.

SIMPULAN

Reaksi kulit berupa erupsi akneiformis dapat muncul pada pada pasien yang mendapatkan obat selain EGFR inhibitor dan antibodi monoklonal yaitu daunorubicin dan sitarabin pada regimen 3+7. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui obat yang menjadi penyebab munculnya reaksi kulit tersebut serta mekanisme terjadinya reaksi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- British Columbia Cancer Agency [Internet]. Symptom management Guidelines: acneiform rash. BC Cancer Agency [created 2016 September; cited 2019 January 17]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/1.%20Acneiform%20Rash.pdf>.
- Cetkovska P, Pizinger K, Cetkovsky. High dose cytosine arabinoside-induce cutaneous reactions. JEADV. January 2002; 16,481-485.
- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. Clin Dermatol [Internet]. January 2014 [cited 2019, January 16]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.023>.
- DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. J Am Acad Dermatol. March 2007; 56(3):500-5.
- Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. Am J Clin Dermatol. August 2011; 12(4):233-245.
- Farshchian M, Ansar A, Zamanian A, Rahmatpour-Rokni G, Kimyai-Asadi A, Farshchian M. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. Clin Cosmet Investig Dermatol. February 2015;9:8:53-6.
- Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. Expert Opin Pharmacother [Internet]. October 2017 [cited 2019, January 17]. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1391216>.
- Ozlu E, Karadag AS. Drug-induced acneiform eruptions. InTech [Internet]. March 2017 [cited 2019, January 15]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/65634>.
- Priyadarshini C, Mohapatra J, Sahoo T, Pattnaik S. Chemotherapy induced skin toxicities and review of literature. IJC. March 2016; 10;3(3):1-16.
- Ruben BS, Yu WY, Liu F, Truong SV, Wang KC, Fox LP. Generalized benign cutaneous reaction to cytarabine. J Am Acad Dermatol [Internet]. August 2015 [cited 2019, January 15]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.010>.
- Toxicology Data Network. Daunorubicin. Toxicology Data Network [reviewed 2010; cited 2019 January 17]. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+20830-81-3>.
- Zhang B. Skin toxicity associated with clofarabine and cytarabine for the treatment of acute leukemia. YMTDL. January 2014; 1938.



Case Report

Immunoassay interference: **Studi kasus Nefritis Lupus kelas IV, Sindroma Mielodisplasia dan Neuropsikiatrilupus**

Like Rahayu Nindhita¹, Dian Widyaningrum²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.610>

Diajukan: 31 Januari 2019
Diterima: 25 Februari 2019

Afiliasi Penulis:
KSM Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:
Like Rahayu Nindhita
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
nindhitalike@gmail.com

Latar belakang : *Systemic Lupus Erythematosus* adalah penyakit kronik inflamatif autoimun dengan manifestasi multiorgan. Pemeriksaan *bone marrow punction* mengkonfirmasi gangguan hematologi. *Immunoassay* ANA, anti-dsDNA dan anti Sm mengkonfirmasi imunopatogenesis. Tujuan studi kasus ini adalah untuk menganalisis aspek laboratorium dalam diagnosis dan tatalaksana nefritis Lupus kelas IV dan neuropsikiatri lupus dengan Sindroma Mielodisplasia.

Kasus : Seorang wanita 35 tahun mengeluh lemas. Pemeriksaan fisik : hipertensi, konjungtiva palpebra pucat, ulkus dimulut, echimosis dikulit, *pleural friction rub* paru kanan, edema *pitting* ekstremitas. Pemeriksaan laboratorium : peningkatan LDH, hiperlipidemia, hipofibrinogenemia, peningkatan D-dimer, proteinuria, hematuria dan silinderuria. Pemeriksaan ANA dan Sel LE positif. Pansitopenia darah tepi dikonfirmasi pemeriksaan BMP didapatkan gambaran MDS. Pasien mengalami kejang, dikonfirmasi MSCT kepala terdapat infark serebri multipel. Anti ds-DNA positif moderate, C3/C4 rendah namun anti Sm negatif.

Simpulan : Berdasarkan data klinis dan laboratoris pasien ini didiagnosis SLE derajat berat, nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus. Anti Sm negatif kemungkinan disebabkan fenomena "*cross reactivity*" atau "*Hook Effect*" sehingga menyebabkan interferensi hasil negatif palsu. Anti Sm negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosis SLE

Kata kunci : *Systemic Lupus Erythematosus*, ANA, Anti Ds-DNA

Immunoassay Interference: A case study with grade IV Lupus Nephritis, Myelodysplasia syndrome and Neuropsikiatrilupus

Abstract

Introduction : Systemic Lupus Erythematosus is a chronic disease inflamatif multiorgan autoimmune manifestations. Examination of bone marrow punction can confirm hematologic disorders. Immunoassay ANA, anti-dsDNA and anti-Sm confirm immunopathogenesis. The purpose of this case study is to know the laboratory aspect on diagnosis and treatment of grade IV Lupus Nephritis and Neuropsikiatry with Myelodisplasia Syndrome.

Case : A 35 years old woman complained of suffocation. Physical examination: hypertension, palbebra conjunctival pallor, mouth ulcers, skin echimosis, pleural friction rub right lung, extremity pitting edema. Laboratory tests: increased LDH, hyperlipidemia, hypofibrinogenemia, increase in D-dimer, proteinuria, hematuria and silinderuria. Examination of ANA and LE cells positive. Peripheral blood pancytopenia confirmed by BMP, it shows MDS. Seizure, confirmed by head MSCT, there are multiple cerebral infarction. Anti ds-DNA positive moderate, C3 / C4 low but negative anti-Sm.

Conclusion : Based on data from clinical and laboratory patient is diagnosed SLE severity, class IV lupus nephritis, myelodysplasia syndrome and neuropsikiatrilupus. Anti-Sm negative likely due to the phenomenon of "cross reactivity" or "Hook Effect" causing interference false negative results. Anti-Sm negative can not rule out the diagnosis of SLE

Keywords : systemic lupus erythematosus, ANA, anti ds-DNA

PENDAHULUAN

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) adalah penyakit kronik inflamatif autoimun yang etiologinya diduga multifaktorial,^{1-3,4-7} bermanifestasi klinis multiorgan.⁴⁻⁷ Sekitar 50-70% pasien SLE mengalami gangguan ginjal, dari proteinuria asimtomatik berkembang menjadi glomerulonefritis progresif dan gagal ginjal. Manifestasi sistem saraf pusat (SSP) terjadi pada sekitar 20% pasien SLE biasanya disebabkan oleh vaskulitis serebral atau kerusakan saraf berupa psikosis, stroke, kejang, myelitis yang dapat memperburuk prognosis SLE.⁸⁻¹⁶

Manifestasi hematologi yang biasa terjadi pada 50% penderita SLE adalah anemia, leukopenia, trombositopenia diduga akibat proses imun menyebabkan displasia sumsum tulang, dan distorsi bangunan sumsum tulang.¹⁷⁻²¹ Terapi kortikosteroid dosis tinggi pasien SLE berisiko memperberat sitopenia dan memungkingkan terjadinya sindroma mielodisplasia.^{17,18} Pemeriksaan *bone marrow punction* (BMP) dapat menentukan tingkat keparahan SLE dan mengkonfirmasi manifestasi kelainan hematologi.^{17,18} ANA tes merupakan skrining efektif pasien dengan gambaran klinis SLE. Pasien dengan ANA positif perlu dilakukan pemeriksaan jenis autoantibodi yang lebih spesifik seperti Anti-dsDNA dan AntiSm selain pemeriksaan rutin lainnya dimana seluruhnya memerlukan ketelitian.^{8,11,12,20,21} Tujuan studi kasus ini adalah untuk menganalisis aspek laboratorium dalam diagnosis dan tatalaksana nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus.

KASUS

Seorang wanita 35 tahun rujukan RSUD Batang, datang ke RSUP Dr. Kariadi (RSDK), 16 November 2015 dengan

keluhan utama lemas. Empat hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS), mengalami menstruasi (sehari 2-3 kali ganti pembalut). Hasil pemeriksaan laboratorium rawat inap di RSUD didapatkan penurunan total protein, hipoalbumin ringan (TP = 4,7 gr/dl, Alb = 3,2 gr/dl) dan trombositopenia (Hitung jumlah Trombosit = 0* pada 3 kali pemeriksaan hematology analyzer, dan 6.10³/mmk pada pemeriksaan manual metode *Barbara Brown*). Pasien didiagnosis sebagai Idiopatik Trombositopenia Purpura (ITP) kemudian ditransfusi 6 kantong trombosit. Pasien tidak sedang hamil (dibuktikan dengan HCG test = neg /-). Satu hari SMRS timbul bintik merah di kulit tangan dan kaki. Kelopak mata, tangan dan kaki pasien membengkak, sariawan, liur kemerahan, BAK kemerahan, BAB hitam kemudian pasien dirujuk ke RSDK.

Pasien tidak memiliki riwayat keguguran, sakit paru, hipertensi, sakit kencing manis, transfusi darah, minum jamu-jamuan ataupun alkohol. Keluarga tidak ada yang sakit seperti ini. Pasien bekerja sebagai buruh cuci sebelum sakit.

Pemeriksaan fisik pasien di IGD menunjukkan keadaan umum lemah, kesadaran komposmentis, berat badan 55 kg, tinggi badan 155 cm, tekanan darah 130/80 mmHg, denyut nadi 88 kali/menit, laju napas 20 kali/menit, suhu tubuh (*axiller*) 36,8°C. Pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva palbebra pucat, ulkus mulut (*oral ulcer*), ruam *echimosis* bentuk plak dan *ptechiae* dikulit, serta didapatkan perkusi redup, penurunan suara dasar vesikuler dan *pleural friction rub* mulai dari sela iga kelima ke bawah. Edema *pitting* ekstremitas superior dan inferior. Pemeriksaan index ARA di IGD didapatkan score 4 dari 11 kriteria mendukung diagnosis SLE.

Selama perawatan, pasien mengalami demam, perdarahan gusi, echimosis dan vaskulitis ekstremitas



Gambar 1. Keadaan umum saat masuk IGD RSDK

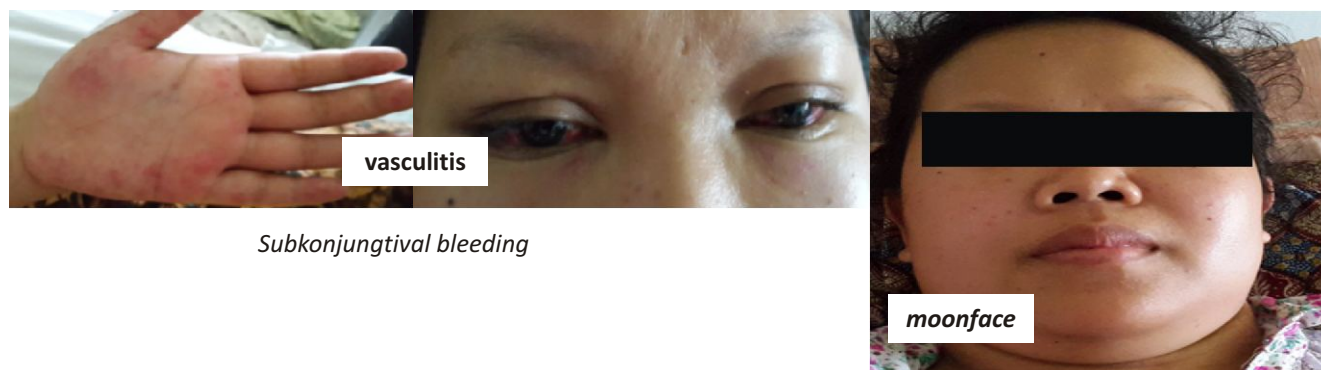
TABEL 1

Kriteria American College of Rheumatology (ACR) atau American of Rheumatism Ascossiation (ARA)¹

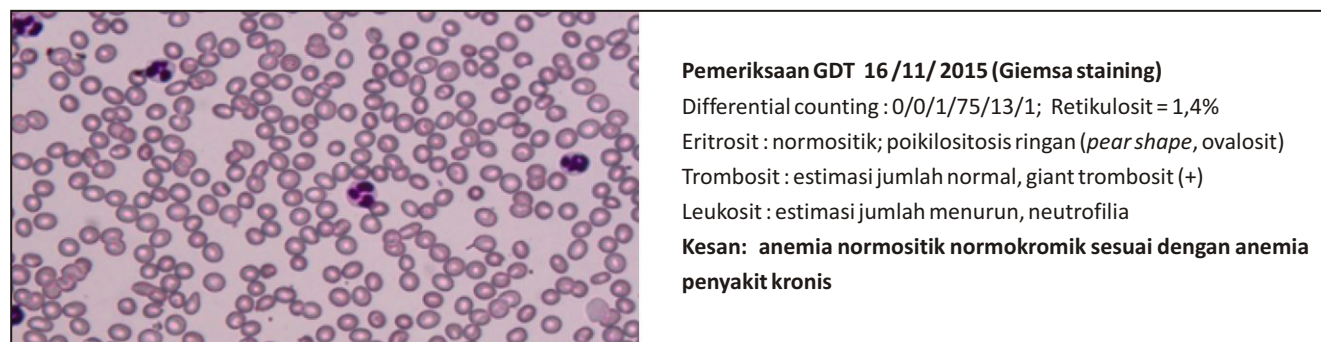
Kriteria	Pemeriksaan Pasien	Batasan
Ruam malar	positif	Eritema menetap, rata atau menonjol, di daerah malar, atau cenderung tidak melibatkan lipit nasolabial
Ruam diskoid	negatif	Plak eritema menonjol dengan keratotic dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofi
Fotosensitifitas	negatif	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa
Ulkus mulut	positif	Ulkus mulut atau orofaring umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa
Arthritis	negatif	Arthritis non erosive yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi
Serositis	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Riwayat nyeri <i>pleuritic</i> atau <i>pleuric friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium
– Pleuritis		
– Pericarditis		
Gangguan renal	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria menetap >0,5 gram per hari atau > 3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif, atau b. Silinder seluler: dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran
Gangguan neurologi	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejang, bukan disebabkan obat-obatan atau gangguan metabolic (uremia, ketoasidosis, atau ketidak seimbangan elektrolit), atau b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh atau gangguan metabolic (uremia, ketoasidosis, atau ketidak seimbangan elektrolit)
Gangguan hematologik	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolitik dengan retikulosis b. Leukopenia <4000/mm³ pada dua kali pemeriksaan /> c. Limfopenia <1500/mm³ pada dua kali pemeriksaan /> d. Trombositopenia <100.000/mm³ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologik	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native</i> DNA dengan titer yang abnormal atau b. Anti-Sm : terdapatnya antibodi terhadap <i>antigen nuclear</i> Sm

Kriteria	Pemeriksaan Pasien	Batasan
Antibodi antinuclear positif (ANA)	positif	<p>c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM 2) Tes Lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) Hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi. <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi <i>treponema</i> <p>Titer abnormal antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus diinduksi obat</p>

Keterangan : ■ pemeriksaan awal masuk; ■ perkembangan selama rawat RSDK



Gambar 2. Kondisi pasien pada minggu ke-3 perawatan



Gambar 3. Pemeriksaan GDT hari pertama perawatan

superior. *Funduscopy* menunjukkan *papil edema* dan perdarahan retina akibat hipertensi (Tekanan darah = 230/110mmHg). Diagnosis ahli saraf, munculnya infark cerebri dapat mengakibatkan kejang (perawatan minggu ke-3 (MSCT kepala, gambar 8)). Pemeriksaan fisik lanjutan didapatkan *moon face*, *pleural friction rub*, ronchi basah halus dan penurunan suara dasar vesikuler paru

kanan (rontgen thorax, gambar 7), edema pitting bertambah berat dan hematuria (gambar 4).

Pemeriksaan laboratorium awal perawatan didapatkan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit menurun (tabel 2). Gambaran darah tepi didapatkan Anemia normositik normokromik (gambar 3), ditemukan sel LE positif (gambar 4B) dikonfirmasi

TABEL 2
Tabulasi Pemeriksaan Laboratorium selama perawatan RSDK

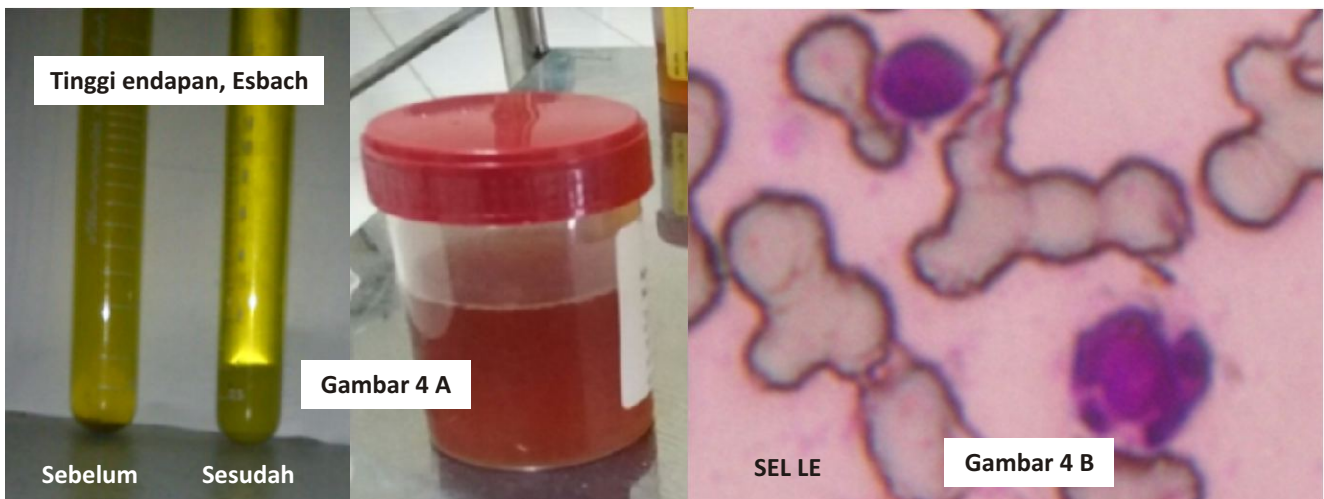
Hematologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	9,16		7,83	7,53	gr%	12,00 – 15,00
Hematokrit	26,6		22,9	21,3	%	35,0 – 47,0
Eritrosit	2,96		2,56	2,36	Juta/mmk	3.90 – 5.60
MCH	30,9		30,6	31,9	Pg	27,00 – 32,00
MCV	90,0		89,3	90,3	fL	76,00 – 98,00
MCHC	34,4		34,2	35,3	gr/dL	29,00 – 36,00
Leukosit	3,270		4,39	3,25	ribu/mmk	4,00 – 11,00
Trombosit	10,2		4,19	1	ribu/mmk	150,0 – 400,0
MPV	12,2		14	15,8	fL	4,00 – 11,00
Kimia Klinik	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
GDS	118				mg/dl	80 – 160
LDH	540				U/L	120 – 246
Ureum	58 (16/11/15)		97 (04/12/15)	111 (11/12/15)	mg/dL	15 – 39
Kreatinin	1,5 (16/11/15)		1,8 (04/12/15)	2,9 (11/12/15)	mg/dL	0,6 – 1,3
Cholesterol total	229 (20/11/15)	234 (25/11/15)	242 (1/12/15)		mg/dL	<200
Trigliserida	170 (20/11/15)	285 (25/11/15)	232 (1/12/15)		mg/dL	<150
SGOT		32			U/L	0 – 35
SGPT		36			U/L	0 – 35
Natrium	144			147	mmol/L	136 – 145
Kalium	4,1			3,9	mmol/L	3,5 – 5,1
Chlorida	116			108	mmol/L	98 – 107
Albumin	3 (23/11/15)		2,9 (29/11/15)	35,3	g/dl	3,4 – 5,0
Magnesium	0,88				mmol/dL	0,74 – 0,99
Calcium		1,99 (25/11/15)	1,9 (4/12/15)		mmol/dL	2,12 – 2,52
Asam urat			8 (8/12/15)	7 (17/12/15)	mg/dl	2,6 – 6,0
Imuno Serologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
ANA test	60,8 (17/11/15)				Unit	Neg = <20 Equivocal = 20–60 Pos = >60
Anti DS-DNA	148 (19/11/15)				IU/ml	negative < 92,6; borderline 92,6–138,9; moderate positive 138,9–370; strong positive >370,4)

Imuno Serologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
C3				9 (11/12/15)	mg/dl	15 – 39
C4				67 (11/12/15)	mg/dl	0,6 – 1,3
Anti- Sm				8 (Neg) 16/12/15	AU/L	<200

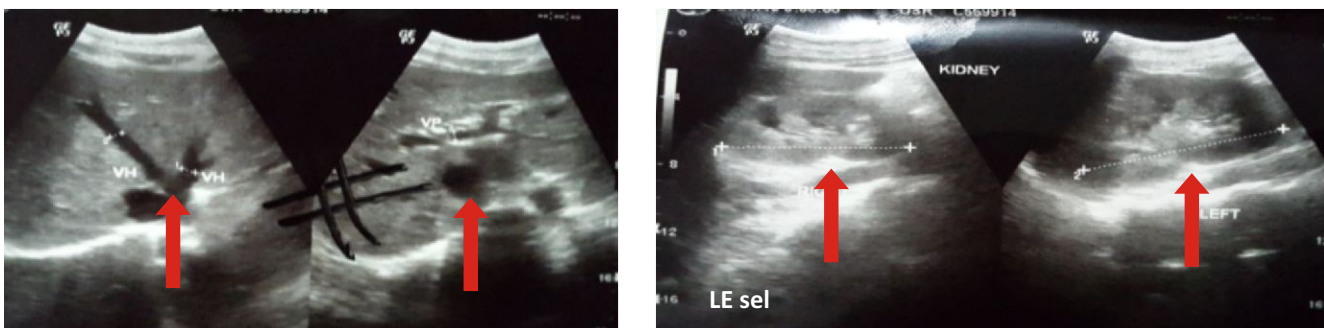
Koagulasi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
PPT	11,1				Detik	9,4 – 11,3
PPT kontrol	11,6				Detik	
PTTK	29,2				Detik	23,4 – 36,8
PTTK kontrol	32,9				Detik	
D-dimer kuantitatif		970 (25/11/15)			mg/dl	0 – 500
Titer fibrinogen		103,5 (25/11/15)			mg/dl	180 – 350
LE sel tes	Pos (+) 23/11/15					

Urinalisis	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Warna	Kuning	Merah	Orange	Orange		
Kejernihan	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh		
pH	6,5	9	8	8		4,8 – 7,4
Berat jenis	1,020	1,020	1,015	1,015		1,003 – 1,025
Protein	>300	500	500	500	mg/dl	neg
Reduksi	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Urobilinogen	1	1	1	1	mg/dl	neg
Bilirubin	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Aseton	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Nitrit	neg	neg	neg	neg		neg
Leukosit esterase	75	500	100	100	µL	
Blood	250	250	250	250	µL	
Epitel	5–7	20–30	30–40	30–40	LPK	0,0 – 40,0
Epitel tubulus	0–2, OFB (+)	0–1	0	0	LPB	0,0 – 6,0
Leukosit	0–1	15–20	10–12	10–12	LPB	0,0 – 20,0
Eritrosit	>100	Penuh merata	Penuh merata	>100	LPB	0,0 – 25,0
Kristal	0,0	0,0	0,0	0,0	LPK	0,0 – 10,0
Sil. Granula kasar	0–2	0–2	0–1	0–1	LPK	Neg
Sil. Granula halus	0–1	0–1	0–1	0–1	LPK	Neg
Sil. Hialin	0–1	0–1	1–2	1–2	LPK	Neg
Sil. Epitel	Neg	Neg	Neg	Neg	LPK	Neg
Sil. Eritrosit	Neg	Neg	Neg	Neg	LPK	Neg

Urinalisis	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Sil. Leukosit	0-1	0-1	0-1	0-1	LPK	Neg
Benang mukus	POS	POS	POS	POS	LPK	Neg
Yeast cell	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg
Bakteri	373,4 (+)	327,9 (+)	429,6 (+)	2229,2 (++)		Neg
Sperma	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg
Kepekatan	19,3	18,7	13,6	14,3	mS/cm	Neg
Esbach	1 (1300cc/24j) 18/11/15	1 (1200cc/24j) 20/11/15	2 (1500cc/24j) 25/11/15	1 (1600cc/24j) 10/12/15	gr/L	Neg
COOMB TEST				Neg		
Kultur urine 14/12/2015	Neg			Neg		Neg
Kultur darah 14/12/15	Neg			Neg		Neg



Gambar 4. A. Pemeriksaan protein kuantitatif Esbach (20/11/15);
B. Pemeriksaan LE Sel positif (+) (23/11/15)



Pemeriksaan Radiologi **USG abdomen** (26 November 2015)

Gambar 5. Pelebaran vena porta gambaran **ascites** (kiri);
 Peningkatan **ekogenitas korteks kedua ginjal** (sesuai klasifikasi Brenbridge1) – gambaran proses kronis (kanan)

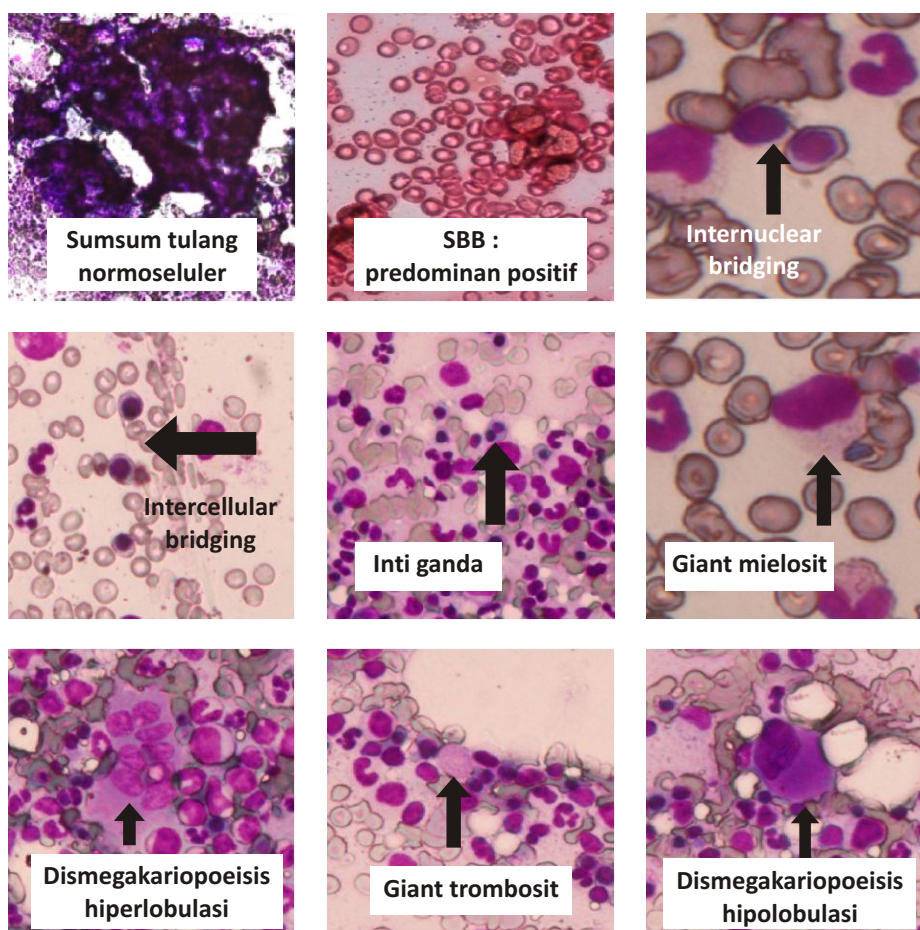
Pemeriksaan Bone Marrow Punction (BMP) (24 November 2015)

Resume pembacaan preparat BMP :

Megakariosit tampak, maturasi dismegakariopoeisis (hipolobulasi dan hiperlobulasi), trombosit menurun (giant trombosit). Eritropoeisis aktifitas meningkat, maturase diseritropoeisis (inti ganda,interseluler bridging, internuclearbridging). Granulopoeisis aktifitas normal, maturasi disgranulopoeisis (giant mielosit, giant metamielosit), disperse neutrofilik. Rasio M : E = 2,1 : 1 Mieloblas 2%, Limfoblas 2%, Limfosit 12%, Sel Plasma 1%

Kesimpulan :

Selularitas sumsum tulang normoseluler
Tanda displasia trilineage, eritroid hiperplasia ringan
Terdapat blas (mieloblas 2%, limfoblas 2%)
Kesan : mendukung diagnosis klinis **Myelodysplasia Syndrome** (MDS) dengan RCMD (**Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia**)



Gambar 6. Gambaran **displasia trilineage** (diseritropoeisis, disgranulopoeisis, dismegakariopoeisis) sesuai diagnosis **Myelodysplasia Syndrome** (May Grunwald–Giemsa)

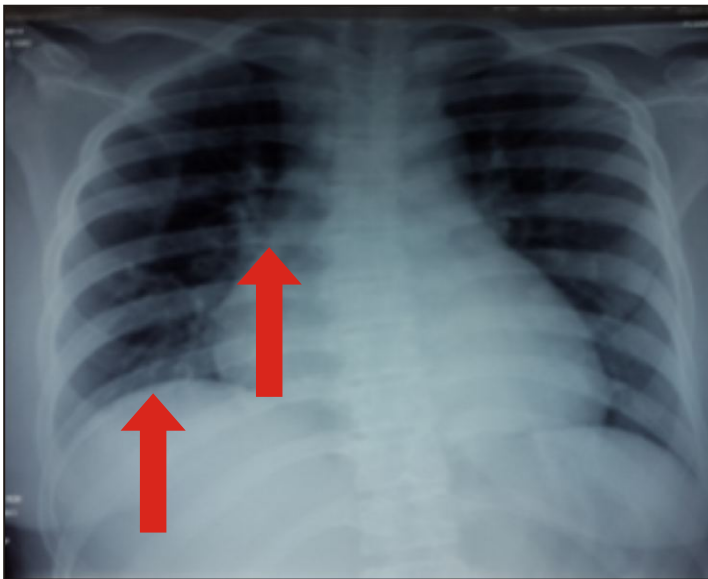
pemeriksaan BMP didapatkan gambaran Sindroma Mielodisplasia (gambar 6). Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan hiperlipidemia, hiperpurisemia, peningkatan ureum dan kreatinin serum disertai hematuria dan proteinuria (tabel 2, gambar 4A, konfirmasi USG abdomen (gambar 5)). Kadar LDH meningkat, tes ANA positif (+), anti ds-DNA moderate

positive namun Anti Sm negatif (-) di perawatan minggu ke-4. Terapi awal pasien ini menggunakan kortikosteroid dosis sedang (75mg/8jam), setelah 2 minggu respon pengobatan tidak memuaskan (hemoglobin <11gr/dL, trombosit <10,103/ μ L) kemudian diganti puls dose (500mg/12jam). Pemberian siklofosamid 50mg/12jam awal perawatan ditingkatkan menjadi 75mg/8jam

Pemeriksaan Analisis Gas Darah (12 Desember 2015)

TABEL 3
Pemeriksaan Analisis Gas Darah (pada saat kejang)

Parameter	Nilai	Satuan	Nilai Rujukan
Temperatur	37,8	°C	
FiO2	32	%	
pH	7,49		7,35 – 7,45
pCO2	33	mmHg	35 – 45
pO2	123	mmHg	123
HCO3	25,1	mmol/L	18 – 23
TCO2	26,1	mmol/L	
BE (B)	2,1	mmol/L	-2 – 3
SO2c	99	%	95 – 100
BE (B)	64	mmHg	
SO2c	0,5		

**Kesan :**

Infiltrate pada lapangan tengah dan bawah paru kanan, sudut costophrenicus kanan tumpul, suspect efusi pleura kanan

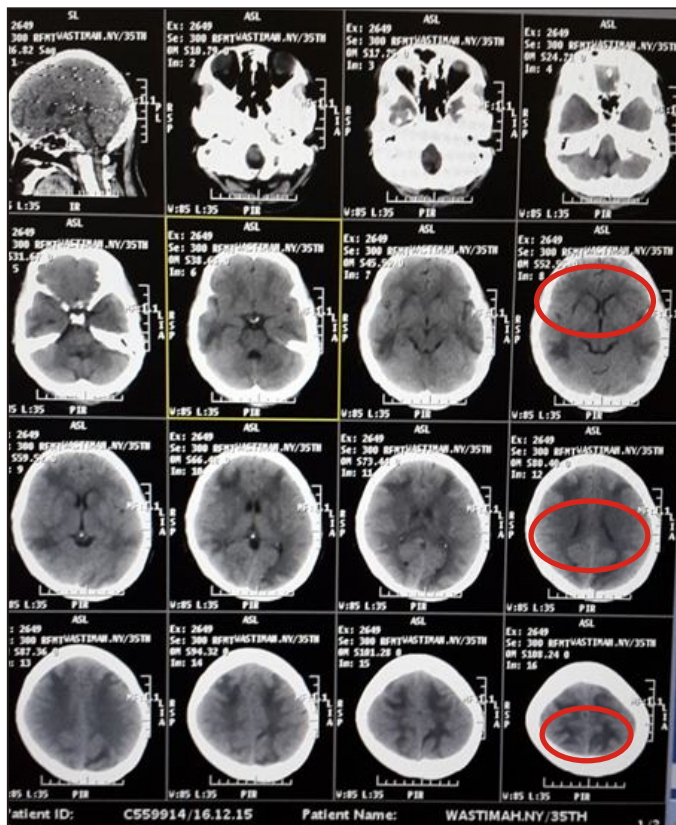
Gambar 7. Pemeriksaan rontgen thorax: 16 Desember 2015 : Posisi AP – semierect

intravena, ditambah kapsul immunosupresif Azatioprine 50 mg/12jam (protokol EULAR). Diberikan transfusi *Packed Red Cell* (PRC) 8 kantong dan *Thrombocyte concentrate* (TC) 16 kantong namun karena respon kurang memuaskan maka diberikan *tromboapheresis* 300cc karena perjalanan sitopenia yang progresif.

Berdasarkan data klinis dan laboratoris, dapat ditegakkan diagnosis klinis **SLE derajat berat** dengan manifestasi **nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia (MDS), dan neuropsikiatri lupus.**

DISKUSI

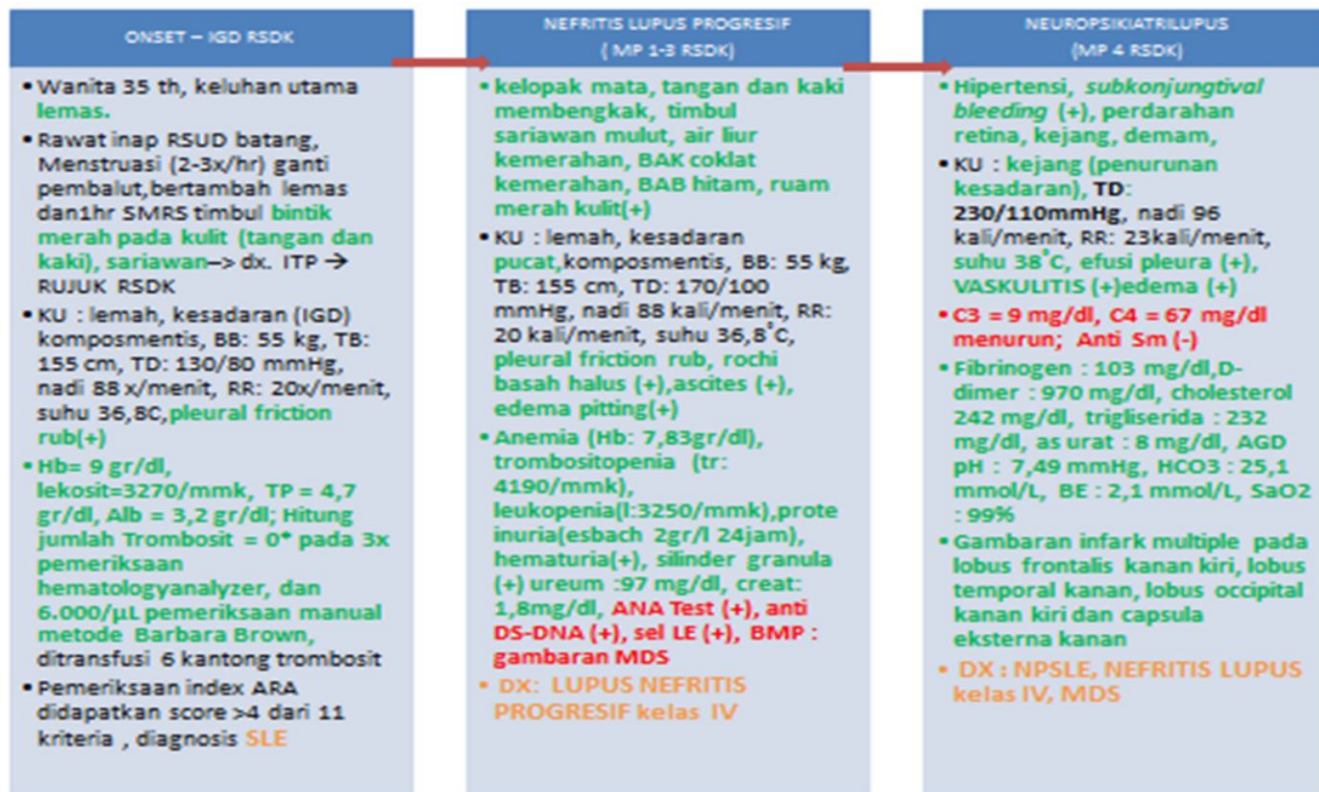
SLE merupakan penyakit autoimun predominan pada perempuan usia produktif.²²⁻²⁴ Diagnosis SLE kasus ini ditegakkan berdasarkan scoring ARA secara klinis dan laboratoris didapatkan scoring awal 4 dari 11 kriteria berupa ruam *petechiae/echimosis*, *oral ulcer*, *pleural friction rub*, edema *pitting* dan pansitopenia (konfirmasi pemeriksaan GDT anemia normositik normokromik khas penyakit kronis). Hal ini sesuai rekomendasi



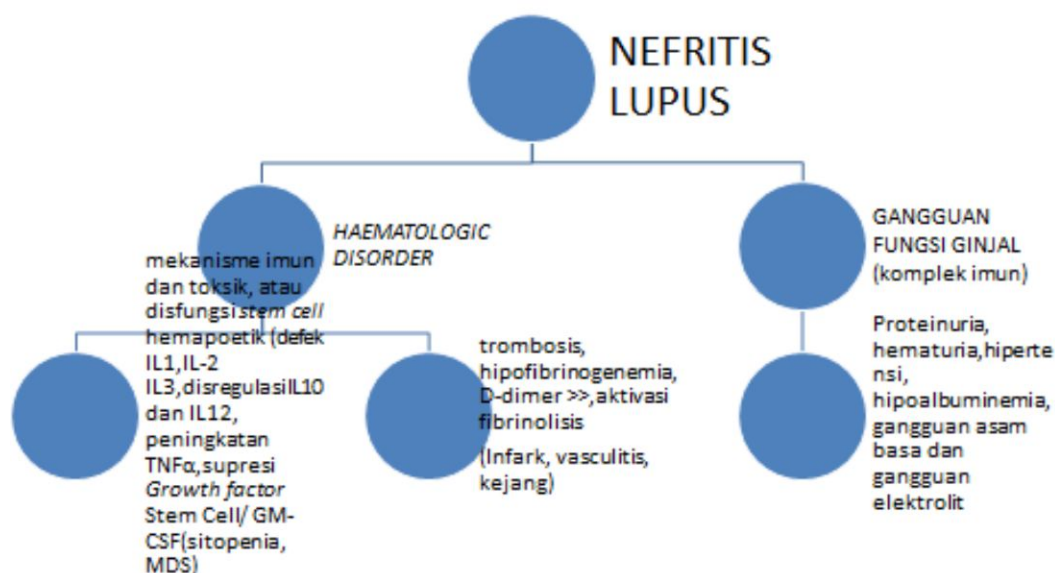
- Kesan :**
- Gambaran infark multiple pada lobus frontalis kanan kiri, lobus temporal kanan, lobus occipital kanan kiri dan capsula eksterna kanan
 - Tidak tampak perdarahan intracerebral
 - Tak tampak peningkatan tekanan intra kranial

Gambar 8. Pemeriksaan MSCT Kepala 16 Desember 2015

ALUR PERJALANAN PENYAKIT



IMUNOPATOGENESIS NEFRITIS LUPUS PADA PASIEN INI



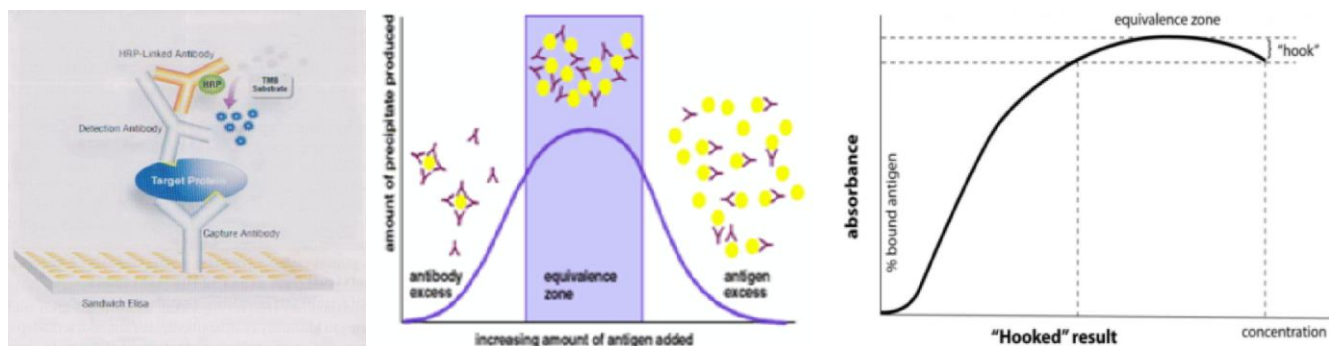
TABEL 4
Klasifikasi Nefritis Lupus menurut WHO^{1,26,27}

Kelas	Pola	Gambaran klinis						
		Tempat deposit kompleks imun	Sedimen	Proteinuria (>24 jam)	Kreatinin serum	Tekanan darah	anti ds DNA	C3/C4
I	normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	normal	normal	neg	normal
II	mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/ tidak ada	200–500 mg	normal	normal	neg	normal
III	Fokal dan segmental proliferasif	Mesangial, subendotelial ± subepitelial	Eritrosit leukosit	500–3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	positif	menurun
IV	Difus proliferasif	Mesangial, subendotelial ± subepitelial	Eritrosit leukosit silinder	1000 – 3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	menurun
V	Membranous	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai titer sedang	normal

Perhimpunan Ahli Reumatik Indonesia bahwa jika terdapat 4 atau lebih dari 11 kriteria ARA, diagnosis SLE memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Pada minggu I perawatan ANA test positif (+). Tes ANA merupakan skrining yang sensitif, namun nonspesifik SLE, ANA (-) kemungkinan bukan SLE. Pemeriksaan Anti ds-DNA (+) menunjang diagnosis SLE (spesifisitas hampir 100%), Anti dsDNA (-) tidak dapat menyingkirkan diagnosis SLE.^{1,4-7} Sel LE positif (+) pada

GDT mengkonfirmasi diagnosis SLE, sel LE pertama kali ditemukan oleh Hargraves, adalah sel netrofil normal yang memfagosit materi inti neutrofil rusak, dapat ditemukan pada sediaan apus darah tepi, sediaan apus cairan pleura, pericardial, sendi dan serebrospinal.¹

Perjalanan penyakit selanjutnya terjadi hipertensi (230/110 mmHg), proteinuria, hematuria dan silinderuria (pemeriksaan Esbach : protein>1gr/L 24 jam, leukosituria >10/LPB, eritrosit: >100/LPB, silinder



Gambar 8. Hook Phenomena pada metode immunoassay sandiwich elisa

granula(+)). Sesuai laporan kasus sebelumnya sekitar 60% pasien SLE mengalami komplikasi ginjal, dengan gejala nefritis lupus proteinuria, hematuria, hipertensi dan penurunan fungsi ginjal (dikonfirmasi adanya gangguan asam basa tubuh, hipernatremia dan hiperchloremia didukung hasil USG abdomen : gambaran proses kronis kedua ginjal).^{24,25} Hipertensi dapat disebabkan efek samping terapi kortikosteroid.¹ Terbentuknya deposit kompleks imun pada mesangium dan subendotel membran basalis menginduksi kerusakan glomerulus, mengaktifasi komplemen membentuk kemotraktan C3a dan C5a untuk mengeliminasi kompleks imun *insitu*, menyebabkan influx sel-sel inflamasi neutrophil dan mononuclear yang secara histopatologis memberi gambaran nefritis mesangial, proliferasi lokal dan difus, sekaligus menyebabkan sedimen urin aktif dan gangguan glomerulotubular.²⁴⁻²⁶ Biopsi ginjal perlu dilakukan untuk diagnosis pasti nefritis lupus.¹ Bila biopsi ginjal tidak dapat dilakukan karena berbagai alasan, diagnosis didasarkan pada klasifikasi nefritis lupus WHO. Pasien ini tidak dilakukan biopsi ginjal karena tekanan darah, Hb dan trombosit tidak memenuhi syarat (TD: >140/90 mmHg, Hb<10gr/dl, trombosit <10000/mm³). Berdasarkan kriteria WHO tersebut (Tabel 4)¹, terdapatnya sedimen urin aktif, proteinuria 1-2gr/dL per 24 jam, peningkatan ringan kreatinin serum (1,5 mg/dL-2,9 mg/dL), hipertensi 230/110mmHg), anti-dsDNA moderate positif, dan penurunan kadar C3/C4.^{26,27} diagnosis dan pengelolaan pasien ini sesuai dengan nefritis lupus kelas IV.

Respon sitotoksik akibat proses autoimun yang dimediasi komplemen, menjadikan sel rentan lisis mengakibatkan peningkatan LDH darah pada kasus ini.²⁸⁻³⁰ Hiperlipidemia disebabkan produksi lipoprotein berlebihan oleh hepar sebagai kompensasi hipoproteinemia.³⁰ Hipokalsemia terjadi akibat kehilangan protein pengikat kalsium melalui urin.³⁰ Peningkatan permeabilitas glomerulus menyebabkan albuminuria dan hypoalbuminemia sehingga menurunkan tekanan osmotik plasma, menyebabkan filtrasi cairan ke interstitial transkapiler tubuh sehingga

menimbulkan edema (ascites dan efusi pleura).³⁰ Pemeriksaan fungsi hati pasien ini normal, dengan demikian edema akibat penyakit hepar kronik dapat disingkirkan.

Pansitopenia awal perawatan diperkuat pemeriksaan gambaran darah tepi. Pemeriksaan BMP mengkonfirmasi adanya displasia *trilineage* sesuai gambaran Sindroma Mielodisplastik (MDS). Immunopatogenesis ini bersifat toksik, disfungsi *stem cell* hemopoetik akibat defek utama sitokin inflamasi IL1,IL-2 IL3,IL-6, disregulasi IL10 dan IL12 serta peningkatan TNF α mensupresi *Growth factor Stem Cell/ GM-CSF* menyebabkan gangguan proliferasi dan diferensiasi hematopoiesis memicu *multilineage dysplasia* dan sitopenia sumsum tulang.^{17,18,20} Pemberian kortikosteroid dosis tinggi, siklofosamid dan immunosupresif memperberat sitopenia,¹ meningkatkan jumlah leukosit serta risiko infeksi.¹ Manifestasi autoimun hemolitik tidak terjadi, hasil *Coomb Test* negatif.¹

Perjalanan penyakit memburuk ditandai perdarahan subkonjungtiva, perdarahan retina, demam dan kejang. Konfirmasi pemeriksaan MSCT kepala didapatkan infark serebri regio frontal dan temporal. Kejang pada pasien ini memenuhi kriteria klasifikasi ACR neuropsikiatri lupus. Nefritis lupus progresif melibatkan berbagai sitokin inflamasi, autoantibodi, dan kompleks imun sitotoksik menyebabkan vasculitis serebral dan cedera susunan sistem saraf. Hipofibrinogenemia dan peningkatan D-dimer mendukung patogenesis ini.³¹

Anti-Sm negatif pada pasien ini dapat disebabkan karena keterlambatan pemeriksaan, yaitu baru dilakukan pada perawatan minggu ke-4 dimana pasien sudah mendapat terapi *pulse dose* kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi dapat menurunkan respon inflamasi sehingga pemeriksaan Anti Sm menjadi negatif palsu.¹ Faktor lain yang mempengaruhi pemeriksaan Anti-Sm adalah kontaminasi bakteri, suhu dan adanya protein komplemen dalam sampel serum yang dapat bereaksi dengan reagen immunoglobulin dasar *sandwich elisa*, menyebabkan "*cross reactivity*".^{32,33} Fenomena "*HOOK effect*" juga dapat terjadi pada mekanisme

autoimun progresif dimana terdapat *excess* autoantibodi (analit) dalam sirkulasi sehingga pada pemeriksaan *sandwich elisa* masih banyak analit bebas yang tidak dapat berikatan dengan antibodi spesifik berlabel. Kedua mekanisme ini menyebabkan tidak terjadinya ikatan antigen antibodi spesifik sehingga tidak dapat menghasilkan perubahan warna. Hal ini menyebabkan interferensi negative palsu.^{32,33} *Trouble shooting* apabila hal ini terjadi maka dilakukan pengenceran terhadap serum kemudian mengulangi lagi pemeriksaan.^{32,33}

Anti-Sm didapatkan pada 15–30% pasien SLE, jarang dijumpai pada penyakit lain atau orang normal. Titer anti-Sm tinggi lebih spesifik untuk SLE, seperti anti-dsDNA, anti-Sm (-) tidak menyingkirkan diagnosis.¹⁻³

SIMPULAN

Pasien ini didiagnosis sebagai kasus SLE derajat berat, nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus. Pemeriksaan Anti Sm negatif pada kasus ini kemungkinan disebabkan oleh adanya fenomena "*cross reactivity*" atau "*Hook effect*" sehingga menyebabkan interferensi hasil negatif palsu.

DAFTAR PUSTAKA

- Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2007:16–19
- Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T. Editors. Systemic Lupus erythematosus, 5th ed. San Diego. Elsevier; 2011: 525–540
- Vasudevan AR, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Editors. Rheumatology 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2011:1229–1246
- Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. SLE-a disease of clearance deficiency? Rheumatology 2005;44:1101–07.
- Mok CC, Lau S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56:481–90.
- Sumariyono. Spektrum autoantibodi pada LES dan hubungannya dengan gambaran klinik. In: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Naskah lengkap ASEAN meeting on gout and hyperuricemia. Jakarta: EGC; 2003.p.149–53.
- Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.p.67–9.
- Manson JJ, Isenberg DA. The Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Netherl Med 2003;61(11):343–346.
- Eisenberg H. SLE-Rituximab in lupus. 2010 [cited 2011 Dec 29]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC165056>
- Zvezdanovic L, Dordevic V, Cosic V, Cvetkovic T, Kundalic S, Stankovic A. The significance of cytokines in diagnosis of autoimmune diseases. Jugoslav Med Biochem 2006;25:363–372.
- Sequeira JF, Keser G, Greenstein B, et al. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. Lupus 1993;2:315–17.
- Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:252–7.
- McMurry RW, May W (2003) Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003;48:2100–10.
- Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. J Allergy Clin Immunol 1999;103:282–8.
- Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:328–37.
- D'Cruz D, Espinoza G, Cervera R. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2010. Available from http://www.eular.org/myuploaddata/files/Compendium_sample_chapter.pdf
- Bardisi ES, Janoudi N. Haematological Manifestation in Systemic Lupus Erythematosus. KFSH &RC Jeddah, Saudi Arabia, 2010;p: 363–382
- Giannouli S, Voulgavelis M, Ziakas PD, et al. Anaemia in Systemic Lupus Erythematosus, from pathophysiology to clinical assessment. Ann Rheum Dis 2006: 65: 144
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. New Eng J Med 1994;330:1871–9.
- Proinflammatory Sitokin. Aspek Immunologi sitokin proinflamasi. available at www.allergyonline.com
- Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK, et al. Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011.
- Tsokos GC. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2011;365:2110–21.
- Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, ed. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 1st ed: BMJ Group; 2012:476–505.
- Darmeizar. Diagnosis dan penatalaksanaan nefritis lupus. Naskah lengkap PIT 2009. Jakarta. Pusat Penelitian Ilmu Penyakit Dalam FKUI 2009: 302–12
- Lawrence H, Brent, MD. Lupus nephritis Update. Juni 2011 available at <http://www.emedicine.medscape.com>
- Bevra HH. Systemic Lupus Erythematosus. Harrison's principles of Internal Medicine. Ed. 16th. vol II. Mc Graw Hill Medical Publishing Division 2005: 1960–7
- Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a study of 56 patients emphasizing histologic classification medicine 1978; 75:371–910
- Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. The Open Rheumatology Journal 2013;7:87–95.
- Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2010:1–12.
- Cohen EP. Nephrotic syndrome: background, pathophysiology, etiology. Medscape; 2014. Available : <http://emedicine.medscape.com/article/244631overview#showall>.
- Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 1999;28(2):75–80.
- Slavica D. Interferences in Quantitative Immunochemical methods. Biochemia Medica. 2009; 19(1): 50–62 available at <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2009.005>
- Ward G, Tate J. Interferences in Immunoassay. Clin Biochem Rev. 2004; vol 25; p: 105–120



PEDOMAN BAGI PENULIS MEDICA HOSPITALIA

Medica Hospitalia adalah jurnal ilmiah yang diterbitkan RSUP Dr. Kariadi dan menerima artikel ilmiah dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, mengenai berbagai aspek yang berkaitan dengan bidang kedokteran / kesehatan yang berbasis klinis khususnya rumah sakit. Artikel dapat berupa *original article* (artikel penelitian asli) atau *case report* (laporan kasus) yang berbasis bukti ilmiah. Ranah penelitian meliputi bidang medis kedokteran, medis keperawatan dan penunjang medis lainnya seperti farmasi, radiologi, laboratorium, rehabilitasi medik, gizi, sterilisasi dan lain-lain.

Naskah penelitian memenuhi pedoman sebagai berikut :

Judul :

- Tidak terlalu panjang / pendek sekitar 12 – 14 kata
- Menggambarkan desain penelitian
- Tidak menggunakan singkatan kecuali baku

Abstrak :

- Abstrak terstruktur (latar belakang, tujuan, metode, hasil, kesimpulan)
- Maksimal 250 kata
- Menyertakan kata kunci 3 – 8 kata
- Artikel dalam bahasa Indonesia menyertakan abstrak dalam bahasa Indonesia dan Inggris
- Artikel dalam bahasa Inggris hanya menyertakan abstrak dalam bahasa Inggris

Pendahuluan :

- Terdiri atas 2 paragraf / bagian. Paragraf pertama terdiri dari latar belakang penelitian (justifikasi mengapa penelitian perlu dilakukan): apa yang sudah diketahui, apa yang perlu ditambahkan. Paragraf kedua berisi hipotesis atau tujuan penelitian.
- Didukung oleh pustaka yang relevan dan kuat

Metode :

- Memuat desain penelitian, tempat dan waktu penelitian
- Populasi dan sampel, cara pemilihan sampel, serta perkiraan besar sampel (rumus tidak perlu dicantumkan), kriteria inklusi dan eksklusi
- Pada uji klinis memuat randomisasi dan penyamaran, serta uji kappa bila dilakukan, serta intervensi secara terperinci
- Sebutkan secara rinci metode, alat yang digunakan, dan cara pengukuran dan cara pengumpulan data
- Sebutkan analisis dilakukan dengan uji yang sesuai dengan data, batas kemaknaan dan interval kepercayaan. Sertakan program (*software*) analisis yang digunakan
- Sertakan nomer *ethical clearance* dan *informed consent*

Hasil :

- Sajikan dalam urutan yang logis
- Karakteristik subyek penelitian (dalam bentuk tabel). Pada uji klinis sertakan deskripsi karakteristik kelompok-kelompok sebelum perlakuan.
- Sebutkan peserta penelitian yang mengalami *drop out* dengan alasannya. Bila mungkin sertakan alur peserta penelitian dalam bentuk diagram
- Batasi tabel 3 – 4 tiap artikel
- Sertakan hasil dan uji hipotesis tanpa komentar



Diskusi:

- Bahas semua hasil yang relevan, hubungkan dengan praktek. Jangan terlalu sering mengulang hal yang sudah disajikan pada hasil
- Bandingkan dengan penemuan sebelumnya
- Sebutkan kekurangan / kelemahan penelitian dan dampaknya terhadap hasil

Simpulan:

- Harus menjawab pertanyaan penelitian
- Harus didasarkan pada hasil penelitian, bukan kutipan dari kepustakaan
- Dapat disertakan saran untuk penelitian selanjutnya

Kepustakaan:

- Memakai gaya Vancouver (lihat *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*)
www.icjme.org

Penulis dan institusi:

- Nama para penulis lengkap berikut gelar beserta alamat kantor/instansi/ tempat kerja lain diletakkan di bawah judul
- Penulis utama membuat pernyataan bahwa artikel belum diterbitkan atau dikirim untuk diterbitkan pada jurnal lain dan telah disetujui oleh para *co-authors*, dengan memakai lembar pernyataan yang dapat di *download* dari website <http://medicahospitalia.rskariadi.co.id/medicahospitalia/index.php/mh>
- Semua artikel yang dikirimkan akan dilakukan review oleh kelompok profesi (mitra bestari) dan editor.
- Semua artikel penelitian dilampiri persetujuan dari Komite Etika Penelitian Kedokteran dan 2 lembar *informed consent* yang sudah ditanda tangani.
- Jika ada kendala dalam mengakses jurnal dapat menghubungi Aziz Alfarisy, S.Hum No. HP: 08995457412 Telp: (024) 8413476 EXT 8088/8033 Email: medica.hospitalia@yahoo.com atau medicahospitalia@rskariadi.co.id