

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2022 Vol 9 (3)

November 2022

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar

Analisis Faktor Predisposisi *Coated Tongue* di Rumah Sakit Nasional Diponegoro
Efek Penambahan Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* terhadap Keseimbangan Fungsional Lansia yang Mendapat Latihan Keseimbangan

Correlation Between Body Mass Index, Gender, and Age with Cholelithiasis

Cut-Off Kadar Insulin Like Growth Factor-1, Leptin dan Adiponektin Darah Tali Pusat pada Bayi Berat Lahir Rendah

Hubungan Jenis Kelamin dengan Waktu Kematian pada Kematian Akibat Infark Miokard Akut

Pemberian Krim Ekstrak *Moringa oleifera L.* pada Tikus dengan Luka Insisi: Studi terhadap Kadar IL-1, IL-10 dan rasio IL-1:IL-10

Relationship Between Cognitive Dysfunction (MoCA-INA Score) with Disease Activity, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus Patients

The Effect of Sleeve Gastrectomy and Omentoplasty on HOMA BETA Value and Islets of Langerhans in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus

Potential of Kenikir (Cosmos Caudatus Kunth) Leaves Essential Oil Against Candida Albicans ATCC 10231 in Vitro

Perbandingan Kombinasi Senam Kaki dengan Hidroterapi dan Tanpa Hidroterapi terhadap Sensitivitas Kaki pada Lansia

Korelasi Indeks Massa Tubuh dan Tekanan Darah dengan Rasio TG/HDL pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa

Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Diabetes Mellitus

Correlation of Platelet-To-Lymphocyte Ratio and Troponin I Levels in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction

The Correlation Between Bullous Concha Volume and Type of Nasal Septal Deviation with Lund-Mackay CT Score in Chronic Rhinosinusitis

Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Stroke Iskemik Reguler

Case Report

Stenting of Ductus Arteriosus for Duct-Dependent Pulmonary Circulation: An Emergency and Life Saving Procedure

The Outcome of Surgical and Radiotherapy in Central Neurocytoma: A Case Report

Knee Pain Due to Loose Body in The Knee Joint: A Case Report in Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Peran Fisioterapi pada Myastenia Gravis Paska *Thymectomy*





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

Advisory Board

drg. Farichah Hanum, M.Kes /RSUP Dr. Kariadi
dr. Agoes Oerip Poerwoko, Sp.OG(K), MARS /RSUP Dr. Kariadi

Editor-in-chief

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

Jurnal Manager

Dr. dr. Omega Mellyana, Sp.A(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(K),MH / 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. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.KG(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Aditya Kurnianto, Sp.N(K), AIFO-K, FINA / 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. Yosep Ferdinand Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSVD, FAADV /
KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr.Kariadi Semarang
dr. Erythrina Permata Sari, SpBP-RE(K) / KSM Bedah RSUP Persahabatan, Jakarta
drg. Dessy Rachmawati, M.Kes., Ph.D / Departemen Biomedik,
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
drg. Diatri Nari Ratih, M. Kes., Sp.KG(K), PhD /
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada
Dra. Ani Margawati, MKes, PhD / Ketua Departemen Ilmu Gizi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Hari Peni Julianti, M.Kes (Epid), SpKFR, FISP, FISCM / Bagian Ilmu Kesehatan
Masyarakat-Kedokteran Pencegahan dan Prodi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
dr. Yudo Murti Mupangati, SpPD-KGer,FINASIM / Divisi Geriatri
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Neneng Ratnasari SpPD. KGEH, FINASIM / Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada
dr. A. Susanto Nugroho, SpA(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya / RSU Dr. Saiful Anwar Malang
dr. Sri Martuti, Sp.A(K), M.Kes / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD dr. Moewardi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
Kombes Pol Dr. dr. Sumy Hastry Purwanti, Sp.F /
Instalasi Forensik Rumah Sakit Said Sukanto Jakarta
Dr. dr. Andaru Daheshidewi, M.Kes, Sp.PK(K) / Fakultas Kedokteran Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / RSUP. Dr. Sardjito
dr. Mochamad Ali Sobirin, PhD, SpJP /Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Adriyan Pramono, S.Gz., M.Si., Ph.D / Departemen Ilmu Gizi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, SpPD, K-EMD /
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi
dr. Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD-KHOM / Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya Malang / RSU Dr. Saiful Anwar Malang
Jajah fachiroh, S.P., M.Si, Ph.D. / Departemen Histologi dan Biologi Sel
Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada
Dr. dr. Sotianingsih, SpPK / RSUD Raden Mattaher Jambi
Dr. dr. Maria Regina Rachmawati, PA(K), SpKFR /
Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma Depok
dr. Eko Sudarmo DP, SpPD, FINASIM / RSUD dr. Chasan Boeshorie Ternate /
Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate
dr. Agus Suro, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL /
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Dr. dr. Elvie Zulka K Rachmawati, SpTHT-KL (K) / Departemen THT-KL
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RS Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta
Dr. dr. Suhartono, M.Kes. / Bagian Kesehatan Lingkungan
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
dr. Bahrudin, M.Si.Med, PhD, SpJP, FIHA / Program Studi Jantung dan Pembuluh
Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Cindy Sadikin Sp.Rad (K) / RS Premier Surabaya
dr. Indarwati Setyaningsih, Sp. S(K) / Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/
KSM Saraf RSUP Dr Sardjito Jogjakarta
Dr. dr. Sri Endah Rahayuningsih, SpA(K) / Divisi Kardiologi Anak,
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung
dr. Sulistyati Bayu Utami, Sp. JP, FIHA, PhD / Program Studi Jantung dan Pembuluh
Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Dr. dr. Harsan, SpBS, Mkes / Departemen Bedah Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan / RS Siloam
dr. Melinda Harini, SpKFR(K) / Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo
dr. Didi Hertanto, M.Si.Med, SpB,SpOT(K) / KSM Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang

Secretary

Aziz Alfarisy, S.Hum

Treasurer

Kusmanto, S.Kom

Alamat Redaksi & Sirkulasi

Kelompok Substansi Pendidikan dan Penelitian
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang, Jawa Tengah

Website E-Journal: <http://medicahospitalia.rskariadi.co.id/medicahospitalia/index.php/mh/index>

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



Original Articles

256 Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar

Gede Pambudi Utomo¹, Ignatius Riwanto^{2,3}, Trilaksana Nugroho²

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Sub Bagian Bedah Digestive Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Program Studi Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Fenitoin maupun vitamin C memiliki efek baik dalam penyembuhan ECF. Pemberian kombinasi Fenitoin dan vitamin C terbukti lebih bermanfaat dibandingkan pemberian tunggal.

266 Analisis Faktor Predisposisi *Coated Tongue* di Rumah Sakit Nasional Diponegoro

Dini Rachmawati¹, Oedijani¹, Hesti Triwahyu Hutami²

¹Departemen Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Departemen Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Terdapat hubungan antara xerostomia dan menyikat lidah dengan *coated tongue*. Tidak ada pengaruh secara parsial antara xerostomia dan menyikat lidah terhadap *coated tongue*.

273 Efek Penambahan Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* terhadap Keseimbangan Fungsional Lansia yang Mendapat Latihan Keseimbangan

Debora Olivia Gunawan, Lanny Indriastuti, Rahmi Isma
Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Penambahan latihan penguatan dengan *Resistance Band* pada latihan keseimbangan tidak berpengaruh secara statistik terhadap peningkatan keseimbangan fungsional lansia.

280 Correlation Between Body Mass Index, Gender, and Age with Cholelithiasis

Fatimah Al Atsariyah¹, Bernardus Parish Budiono², Endang Mahati³, Dwi Lestari Partiningrum⁴

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Department of Digestive Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

There was a significant correlation between BMI and Age with Cholelithiasis and there was no significant correlation between Gender with Cholelithiasis.

286 *Cut-Off* Kadar Insulin Like Growth Factor-1, Leptin dan Adiponektin Darah Tali Pusat pada Bayi Berat Lahir Rendah

Maria Mexitalia, Putri Perdani, Epriyan Saputra, Gatot Irawan Sarosa

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Terdapat perbedaan kadar IGF-1, leptin dan adiponektin darah tali pusat BBLR sesuai masa kehamilan dengan BBLR kecil masa kehamilan dengan nilai *cut-off* masing-masing.

292 Hubungan Jenis Kelamin dengan Waktu Kematian pada Kematian Akibat Infark Miokard Akut

Raja Al Fath Widya Iswara

Bagian Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari, Indonesia

Terdapat hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

299 Pemberian Krim Ekstrak *Moringa oleifera* L. pada Tikus dengan Luka Insisi: Studi terhadap Kadar IL-1, IL-10 dan rasio IL-1:IL-10

Frederick Surya Utoyo¹, Udin Bahrudin², Yan Wisnu Prajoko³, Endang Mahati⁴, Nani Maharani⁴

¹Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Bagian Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

⁴Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

Pemberian ekstrak *Moringa oleifera* L. secara topikal tidak mempengaruhi kadar IL-1 dan rasio IL-1 : IL-10 di jaringan kulit tikus dengan luka insisi. Kadar IL-10 di jaringan kulit tidak berbeda dibanding kelompok kontrol negatif, serta lebih rendah dibanding kelompok *framycetin sulphate*.

306 Relationship Between Cognitive Dysfunction (MoCA-INA Score) with Disease Activity, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Bantar Suntoko¹, Suyantohadi¹, Elfian Rachmawati², Suharyo Hadisaputro³, Handono Kalim⁴

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Diponegoro / Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

²Department of Internal Medicine, Faculty of medicine, University Diponegoro / Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

³Division of Tropical infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University Diponegoro / Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University Brawijaya/ Saiful Anwar Hospital, Malang Indonesia

The low levels of ESR and CRP were associated with CD in SLE patients.

313 The Effect of Sleeve Gastrectomy and Omentoplasty on HOMA BETA Value and Islets of Langerhans in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus

Chemy Wiryawan Cahyono¹, Abdul Mughni², Neni Susilaningsih³, Dimas Erlangga Nugrahadi², Vito Mahendra Ekasaputra²

¹Surgery Department, Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Subdivision of Digestive Surgery, Surgery Department, Faculty of Medicine Diponegoro University / Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia

³Histology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Sleeve Gastrectomy and Pancreatic Omentoplasty in type 2 diabetes mellitus rats improved the HOMA Beta values and the diameter of the islets of Langerhans.

321 Potential of Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth) Leaves Essential Oil Against *Candida Albicans* ATCC 10231 in Vitro

Siti Zainatun Wasilah, Ratih Hardisari, Budi Martono, Wahyu Adi Pratama

Medical Laboratory Technology Poltekkes Ministry of Health Yogyakarta, Indonesia

The higher the concentration of kenikir leaf extract, the inhibitory effect on the growth of *Candida albicans* ATCC 10231 strains was also higher.

329 Perbandingan Kombinasi Senam Kaki dengan Hidroterapi dan Tanpa Hidroterapi terhadap Sensitivitas Kaki pada Lansia

Liliana Evita Triyuliani¹, Marijo², Raden Mas Soerjo Adji², Yuswo Supatmo³

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

Kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan tanpa hidroterapi yang dilakukan sebanyak 3 kali dalam seminggu selama 5 minggu terbukti meningkatkan skor sensitivitas kaki pada lansia. Namun diantara keduanya tidak didapatkan perbedaan bermakna yang lebih efektif dalam meningkatkan skor sensitivitas kaki pada lansia.

335 Korelasi Indeks Massa Tubuh dan Tekanan Darah dengan Rasio TG/HDL pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa

Yanuarita Tursinawati, Lilis Setiowati, Zulfachmi Wahab, Arum Kartikadewi

Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

Terdapat korelasi signifikan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa. Sedangkan tingkat tekanan darah tidak berkontribusi terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa.

340 Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Diabetes Mellitus

Dimas Adi Patria¹, Rery Budiarti¹, Dian Ayu Ruspita¹, Kanti Yunika¹, Tania Tedjo Minuljo², Farokah¹

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

²Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Obesitas, lingkaran leher besar, hipertrofi konkka inferior, makroglossia, hipertrofi tonsila palatina, hipertensi, dan obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor resiko *Sleep Disordered Breathing* pada penderita DM. Obesitas dan hipertrofi tonsil palatina merupakan faktor risiko yang paling dominan.

346 Correlation of Platelet-To-Lymphocyte Ratio and Troponin I Levels in Patients with St-Elevation Myocardial Infarction

Tamariska Evelyn¹, Pipin Ardhiyanto², Dwi Retnoningrum³, Mochamad Ali Sobirin²

¹Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Department of Cardiology and Vascular Medicine Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

³Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

A moderate positive correlation between PLR and troponin I levels is observed within 24 hours from symptoms onset in STEMI patients.

353 The Correlation Between Bullous Concha Volume and Type of Nasal Septal Deviation with Lund-Mackay CT Score in Chronic Rhinosinusitis

Monica Cherlady Anastasia¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi², Farah Hendara Ningrum¹

¹Department of Radiology Faculty of Medicine Diponegoro University / Kariadi Hospital Semarang, Indonesia

²Department of Ear, Nose, and Throat Clinic, Faculty of Medicine Diponegoro University / Kariadi Hospital Semarang, Indonesia

Lund Mackay CT score didn't correlate with septal type and bullous concha volume.

360 Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Stroke Iskemik Reguler

Nurul Uly Rosyidah¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Dwi Marliyawati¹, Kanti Yunika¹, Herlina Suryawati², Rery Budiarti¹

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

²Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Hipertrofi tonsila palatina merupakan faktor risiko yang paling dominan terhadap SDB pasien stroke iskemik.

Case Report

367 Stenting of Ductus Arteriosus for Duct-Dependent Pulmonary Circulation: An Emergency and Life Saving Procedure

Desy Ayu Permitasari¹, Aulia Rizki Andini¹, Anggita Rahma Ayukusuma¹, Martvera Susilawati², Agus Priyatno²

¹Departement of Cardiology and Vascular Medicine Dokter Kariadi Hospital / Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Departement of Pediatric Dokter Kariadi Hospital / Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Stenting of ductus arteriosus is feasible and safe with great result. Early detection and timely management are imperative to save the life.

373 The Outcome of Surgical and Radiotherapy in Central Neurocytoma: A Case Report

Rahmi Ardhini¹, Krisna Tsaniadi Prihastomo², Dion Firlu Bramantyo³, Dodik Tugasworo¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Aditya Kurnianto¹, Jethro Budiman¹

¹Department of Neurology, Dokter Kariadi Hospital / Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Department of Neurosurgery, Dokter Kariadi Hospital / Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

³Department of Radiation Oncology, Dokter Kariadi Hospital / Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Based on clinical characteristic, radiographic finding and histopathological features; this case was consistent with CN of the lateral ventricle. Surgical as the treatment option followed by radiation has led to good clinical outcome in this patient.

378 Knee Pain Due to Loose Body in The Knee Joint: A Case Report in Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Faizurrahman Andi Kusuma¹, Robin Novriansyah²

¹Faculty of Medicine Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Department of Orthopaedics and Traumatology, Dokter Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia

It is advised to remove loose body in knee joint through arthroscopy debridement. Loose bodies should always undergo thorough workup to determine the diagnosis and treat the patient accordingly.

383 Peran Fisioterapi pada Myastenia Gravis Paska *Thymectomy*

I Gede Egi Saputra Jaya¹, Kartika Anastasia Kosasih¹, Anak Agung Ayu Srikandhyawati Karang²

¹Departemen Kedokteran Umum, Bali International Medical Centre Hospital Nusa Dua Bali, Indonesia

²Departemen Rehabilitasi Medik, Bali International Medical Centre Hospital Bali, Indonesia

Fisioterapi bermanfaat pada pasien MG paska *thymectomy*. Program rehabilitasi medik sebaiknya dirancang sesuai dengan kondisi pasien MG dan dilakukan dalam supervisi dokter rehabilitasi medik.



Editorial

Gelombang serangan virus Covid-19 mulai menguat, bahkan disinyalir mencapai puncaknya pada awal 2023 mendatang. Padahal perangai virus sudah sebagian besar dipahami oleh khayalak ilmuwan, namun ternyata masyarakat umum masih dalam euforia pasca pandemi. Dunia berharap bahwa saat ini infeksi virus tersebut merupakan endemi, bukan lagi pandemi. Meski demikian, seluruh lapisan masyarakat diharapkan memahami bagaimana langkah pencegahan maupun pengobatan sederhana saat tertular virus Covid-19 varian manapun. Besar kemungkinan akan timbul penelitian-penelitian baru terkait endemi ini, terutama tentang perangai dan akibat infeksi tersebut pada berbagai sistem tubuh.

Penelitian terkait virologi, membutuhkan daya dan dana yang cukup besar, untuk mampu menghasilkan daya ungkit dalam memahami konsekuensi serangan virus tersebut. Beberapa penelitian di lingkungan rumah sakit di Indonesia, sebagian besar menilai secara klinis dan epidemiologis. Hal ini tidak mengurangi sumbangan yang diberikan dalam dunia ilmu pengetahuan, terlebih bila hasil penelitian itu dapat dipublikasikan. Publikasi yang dimaksud, dapat dilakukan dengan memasukkan artikel penelitian ke jurnal-jurnal khususnya pada jurnal yang terakreditasi.

Pada jurnal edisi ini, terdapat beragam penelitian dari berbagai disiplin ilmu. Sebagian besar merupakan penelitian klinis, yang sudah menggunakan metodologi yang sesuai. Beberapa artikel terpaksa tidak dapat dilanjutkan proses penerimaan di jurnal ini karena tidak sesuai dengan ranah teknis medis ataupun karena metodologi yang kurang tepat. Pembuatan artikel memerlukan kejelian tersendiri, sehingga nantinya menghasilkan luaran penelitian yang berkualitas.

Hasil penelitian yang masih tersimpan oleh peneliti, akan lebih bermanfaat bila disusun sebagai artikel dan dilanjutkan dengan memasukkan artikel tersebut ke jurnal yang sesuai, sehingga terpublikasi. Indonesia sangat memerlukan publikasi ilmiah terutama dalam bidang kedokteran. Selamat meneliti dan mengirimkan artikel.

Salam publikasi,

Editor



Original Article

Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar

Gede Pambudi Utomo¹, Ignatius Riwanto^{2,3}, Trilaksana Nugroho²

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Sub Bagian Bedah Digestive Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi/
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Program Studi Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.766>

Diajukan: 04 Juli 2022
Diterima: 10 Agustus 2022

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:
Gede Pambudi Utomo
Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang
Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:
gedepambudi@rocketmail.com

Latar belakang : *Enterocutaneous fistula* (ECF) adalah salah satu tantangan bagi banyak ahli bedah di dunia. Meskipun terdapat perkembangan dalam perawatan medis dan tehnik operasi, namun morbiditas dan mortalitas terkait ECF masih tinggi. Keberhasilan dalam tatalaksana ECF memerlukan perawatan yang komprehensif dan sumber daya yang mahal, dimana tidak terjangkau oleh sebagian masyarakat Indonesia. Fenitoin dan Vitamin C adalah obat yang murah dan telah menunjukkan manfaat baik dalam penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian fenitoin dan vitamin C akan meningkatkan kolagenisasi dan menurunkan diameter ECF pada tikus wistar. Kemudian untuk mengevaluasi apakah pemberian kombinasi fenitoin dan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan pemberian tunggal fenitoin atau vitamin C.

Metode : Peneliti membuat *caecostoma* sebagai model ECF pada 24 ekor tikus. Tikus kemudian dibagi menjadi empat kelompok perlakuan dengan : perawatan NaCl, Kombinasi fenitoin-vitamin C, Fenitoin saja dan Vitamin C saja. Pengamatan hasil dilakukan pada hari ke-7 dengan mengamati deposisi kolagen dan mengukur diameter ECF.

Hasil : Penelitian ini menunjukkan perbedaan kolagenisasi dan penurunan diameter ECF bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada tiap kelompok perlakuan jika dibandingkan kelompok kontrol ($5,521 \pm 2,552$ %; $9,395 \pm 0,582$ mm). Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa pemberian kombinasi fenitoin dengan vitamin C ($28,110 \pm 6,535$ %; $5,742 \pm 0,394$ mm) memberikan hasil yang lebih baik ($p < 0,05$) dibanding pemberian tunggal fenitoin ($15,448 \pm 5,184$ %; $8,101 \pm 0,822$ mm) atau vitamin C ($19,118 \pm 4,190$ %; $6,883 \pm 0,744$ mm).

Simpulan : Kami menyimpulkan baik fenitoin maupun vitamin C memiliki efek baik dalam penyembuhan ECF. Pemberian kombinasi Fenitoin dan vitamin C terbukti lebih bermanfaat dibandingkan pemberian tunggal.

Kata kunci : *Enterocutaneous fistula*, Fenitoin, Vitamin C, kolagen, Diameter fistula

Effect Phenytoin and Vitamin C Therapy to Collagen Deposition and Diameter of Enterocutaneous Fistula in Wistar Rat

Abstract

Background : Enterocutaneous fistule (ECF) is one of the most challanging problem for many surgeon across the world. Despite advancements in medical treatment and surgical technique, the morbidity and mortality asociated with ECF remains high. Success in managing ECF need comprehensive treatment and expensive resources, that many people in Indonesia couldn't afford. Phenytoin and Vitamin C are medications which is not only cheap but also has been shown positive effect on wound healing. The aim of this study was to determine, whether phenytoin and vitamin C administration would increase collagen deposition and reduce the diameter of ECF in wistar rats. Furthermore to evaluate whether combining phenytoin with vitamin C would give better result in ECF healing compared to phenytoin or vitamin Calone.

Methods : We made caecostoma as the ECF model on 24 rats. The rats were divided into four groups: normal saline-treated, phenytoin-vitamin C combined, phenytoin only and vitamin C only group. The results were observed on day 7th, by assessing the collagen deposition and macroscopically by meassuring diameter of the fistule.

Results : This study showed significant ($p < 0.05$) increase in collagenation and reduction of ECF diameter in all treatment group compared to normal saline-treated group (5.521 ± 2.552 %; 9.395 ± 0.582 mm). This study also revealed that, combination of phenytoin-vitamin C (28.110 ± 6.535 %; 5.742 ± 0.394 mm) gave better result ($p < 0.05$) compared to phenytoin (15.448 ± 5.184 %; 8.101 ± 0.822 mm) or vitamin C (19.118 ± 4.190 %; 6.883 ± 0.744 mm) alone.

Conclusion : We conclude that both phenytoin and vitamin C show positive effect on ECF healing. The combination of phenytoin and vitamin C appears to be more beneficial than single administration.

Keywords : Enterocutaneous fistule, Phenytoin, Vitamin C, Collagen, Fistule diameter

PENDAHULUAN

Fistula enterokutan atau *Enterocutaneous fistula* (ECF) adalah suatu keadaan adanya hubungan yang tidak normal antara traktus gastrointestinal (GI) intraabdomen dengan kulit.¹⁻³ ECF masih menjadi momok yang menakutkan bagi ahli bedah di dunia hingga saat ini.^{1,4} Hal ini karena sebanyak 75% dari semua kejadian ECF adalah akibat langsung dari operasi laparotomi atau laparotomi (iatrogenik), Sedangkan etiologi ECF dari proses penyakit seperti radang usus, patologi divertikular, trauma, radiasi dan keganasan hanya berkisar 25% dari semua kejadian ECF.^{2,3,5,6} 90% pasien ECF akan mengalami morbiditas mulai dari eksoriasi kulit, dehidrasi, hingga sepsis. Mortalitas yang disebabkan oleh ECF berkisar antara 5-20% dan tergantung pada sejumlah faktor seperti infeksi dan karakteristik fistula.^{2,7} Angka kematian untuk sebagian besar prosedur bedah elektif kurang dari 2%, namun pada pasien dengan ECF angka kematian meningkat hingga berkisar dari 6% hingga 48%.^{6,7} ECF juga meningkatkan beban keuangan dengan menambah panjang hari rawat rumah sakit dan unit perawatan intensif.^{2,8}

Tatalaksana ECF masih menjadi tantangan bagi dunia kedokteran. Keberhasilan dalam manajemen ECF membutuhkan pendekatan multidisiplin.^{1,6} Dengan penanganan yang komprehensif, disebutkan bahwa tingkat penutupan spontan ECF dengan manajemen konservatif adalah mulai dari 5-20%, sedangkan angka penutupan ECF dengan tindakan operatif berkisar antara

75-85%.^{1,8} Terapi konservatif yang dilakukan antara lain, resusitasi cairan, kontrol sepsis, terapi nutrisi dan elektrolit, kontrol *output*, serta perawatan luka dan kulit.^{1,2}

Metode yang perawatan luka yang terbukti bermanfaat dalam mengurangi *output* ECF dan meningkatkan penutupan spontan ECF adalah menggunakan *negative pressure wound therapies* (NPWT) atau yang sering dikenal *vacuum assisted closure* (VAC).^{3,9} Penggunaan VAC selama 7 hari telah terbukti efektif menurunkan *output* ECF pada 98% pada pasien yang diteliti. VAC juga terbukti melindungi kulit sekitar fistula agar tidak terjadi kontak dengan effluent sehingga mencegah terjadinya maserasi kulit.⁹ Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan VAC akan menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi dan *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang berperan dalam mendegradasi kolagen.¹⁰⁻¹² Namun, penggunaan VAC memerlukan sumber daya yang besar sehingga aplikasinya sulit diterapkan di rumah sakit dengan fasilitas yang kurang dan perekonomian masyarakat yang rendah.

Salah satu bahan yang banyak diteliti sebagai bahan penyembuhan luka adalah fenitoin. Fenitoin (diphenylhydantoin) mulai diperkenalkan pada tahun 1937 sebagai terapi kejang yang terbukti efektif dan masih digunakan sampai saat ini. Efek stimulasi fenitoin terhadap pertumbuhan jaringan ikat pada ginggiva menunjukkan kemungkinan untuk digunakan dalam penyembuhan luka.^{13,14} Beberapa mekanisme kerja fenitoin yang diketahui dapat mendukung terjadinya

penyembuhan luka antara lain adalah stimulasi proliferasi dari fibroblas, meningkatkan angiogenesis, meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, antagonis glukokortikoid, menurunkan aktifitas kolagenase, peningkatan deposit kolagen, penurunan eksudat pada luka serta ditemukan pula adanya efek antibakteri.¹⁵⁻¹⁷ Jaber *et al* mengamati manfaat fenitoin intravena dalam mengobati fistula gastrointestinal.^{16,18} Penelitian lain menenunjukkan, pemberian fenitoin sistemik pada pasien ECF akan menurunkan aliran efluen serta menurunkan ukuran fistula.^{19,20} Pada pasien dengan *high output* ECF, direkomendasikan untuk mendapat terapi tambahan zinc dengan dosis ditingkatkan hingga 50%, dan vitamin C dengan dosis ditingkatkan hingga 5-10 kali dosis normal. Suplementasi vitamin C pada beberapa penelitian terbukti mempercepat proses penyembuhan luka.^{5,21,22} Valsangkar *et al* menyebutkan bahwa pada penelitiannya angka kejadian fistula yang terjadi pada populasi kekurangan vitamin C adalah 60%.²³

Tujuan akhir keberhasilan terapi adalah penutupan spontan ECF. Uraian di atas telah menjelaskan bahwa vitamin C telah terbukti membantu penyembuhan ECF lewat perannya dalam pembentukan jaringan fibrosa dan kolagen, sedangkan fenitoin juga telah terbukti membantu percepatan penutupan fistula, melalui perannya sebagai anti kolagenase yang mencegah degradasi fibroblast maupun kolagen. Kombinasi vitamin C yang merangsang terbentuknya kolagen dikombinasikan dengan fenitoin sebagai anti kolagenase, diduga akan mempercepat penyembuhan ECF dibandingkan dengan hanya pemberian vitamin C atau fenitoin saja. Mekanisme tersebut menjadi dasar bagi peneliti untuk meneliti kombinasi pemakaian vitamin C dan fenitoin dibandingkan hanya vitamin C atau fenitoin saja dengan mengamati diameter ECF dan jumlah kolagen sebagai marker kesembuhan ECF.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental ini menggunakan desain *Randomized Controlled trial with post test only group design*. Kelompok penelitian dibagi menjadi 4 yaitu kelompok, kelompok kontrol yang mendapat perawatan luka (kassa lembab-kering), Perlakuan 1 yang mendapatkan perawatan luka dan terapi kombinasi fenitoin-vitamin C oral, Perlakuan 2 yang mendapatkan perawatan luka dan terapi fenitoin oral, Perlakuan 3 yang mendapatkan perawatan luka dan terapi vitamin C oral. Peneliti memberikan perlakuan secara sonde satu kali sehari dengan dosis fenitoin 0,01 mg/grBB dan dosis vitamin C 0,09 mg/grBB.

Penelitian dilakukan di laboratorium Bioscience Universitas Brawijaya Malang, menggunakan 24 ekor tikus jantan dari galur wistar. Tikus yang digunakan berusia 8-10 minggu, dengan berat badan 150-200 gram

dan tidak memiliki kelainan anatomis. Jika selama perlakuan tikus tampak sakit (gerakan tidak aktif) atau mengalami penurunan berat badan > 10% atau tikus mati saat penelitian maka akan dieksklusi dari penelitian. Pembagian kelompok dilakukan secara random dengan pengambilan undian, dengan pembagian pada tiap kelompok sebanyak 6 ekor sesuai ketentuan besar sampel menurut WHO. Selama percobaan, hewan coba ditempatkan pada kandang individual dengan siklus gelap-terang 12 jam dan diberi makanan dan minuman secara *ad libitum*. Sebelum perlakuan, Ijin etik hewan coba pada penelitian ini telah disetujui komisi etik. Tikus menjalani masa aklimatisasi selama 1 minggu. Setelah aklimatisasi, tikus dilakukan prosedur pembuatan fistula enterokutan dengan prosedur Bultmann *et al*²⁴, kemudian dilanjutkan perlakuan.

Pada hari ke-7, akan dilakukan terminasi hewan coba sekaligus pengambilan data. Pengukuran diameter fistula dilakukan pada dua titik, di tepi batas luka, selanjutnya kedua titik difoto, kemudian pengukuran menggunakan *software ImageJ* untuk mendapatkan ukuran yang akurat. Data pengamatan histopathologi jumlah seluruh tipe kolagen yang didapatkan dengan dengan pewarnaan *Sirius red* dengan *Picrosirius red* kemudian diukur dengan persentase area fraksi menggunakan aplikasi *imageJ*.

Setelah data terkumpul dilakukan data *cleaning*, *coding* dan tabulasi. Seluruh hasil dinilai dengan rerata \pm standar deviasi. Setelah dilakukan uji normalitas (*Saphiro Wilk*) dan homogenitas (*Lavene Static*), pengujian rerata pada penelitian ini menggunakan uji *One Way Anova*, dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* untuk menilai perbedaan antar kelompok. Hasil dikatakan bermakna apabila $p > 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan tidak melewati angka 1. Analisa data dilakukan menggunakan SPSS versi 25 *for Windows*.

HASIL

Analisis Deskriptif Jumlah kolagen

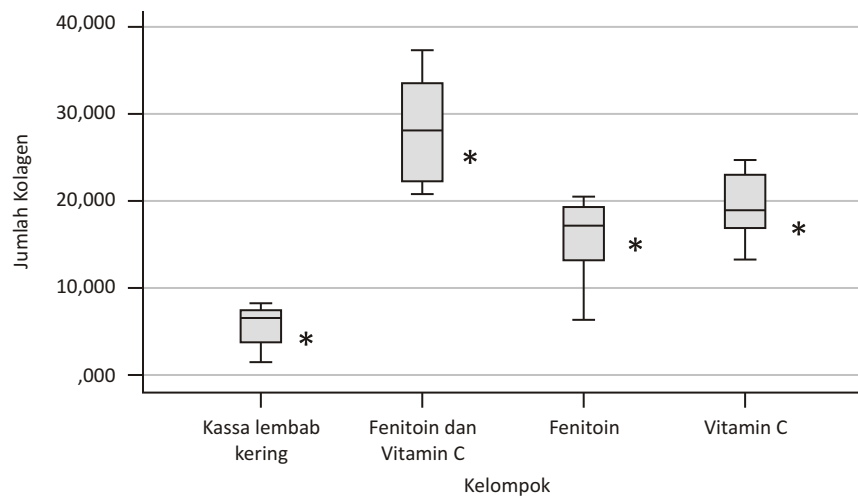
Jumlah kolagen yang terbentuk pada jaringan fistula enterokutan diamati dengan dilakukan pengecatan *sirius red*. Pengukuran jumlah kolagen yang terbentuk dilakukan dengan menilai presentase area fraksi menggunakan aplikasi *imageJ*. Data rata-rata jumlah kolagen pada jaringan fistula enterokutan pada tiap kelompok dapat diamati pada Tabel 1.

Dari tabel 1, kita dapat mengamati rata-rata area fraksi kolagen terbanyak adalah pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C yaitu sebesar $28,110 \pm 6,535$. Sedangkan rata-rata area fraksi kolagen yang paling kecil terdapat pada kelompok kontrol yang mendapatkan perawatan luka dengan kassa lembab-kering yaitu sebesar $5,521 \pm 2,552$. Dari hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan data berdistribusi normal

TABEL 1
Analisis deskriptif, uji normalitas dan homogenitas jumlah kolagen

Kelompok	Mean ± SD	Median (Min–Max)	P (Shapiro–Wilk)	Homogeneity test
K (Kassa lembab – kering)	5,521 ± 2,552	6,372 (1,376–8,037)	0,420*	
P1 (Fenitoin + Vitamin C)	28,110 ± 6,535	27,941 (20,426–37,062)	0,757*	0,128**
P2 (Fenitoin)	15,448 ± 5,184	16,947 (6,329–20,341)	0,334*	
P3 (Vitamin C)	19,118 ± 4,190	18,763 (13,133–24,491)	0,925*	

Keterangan: *Distribusi normal ($p > 0,05$); ** Homogen ($p > 0,05$)



Gambar 1. Grafik boxplot dari jumlah kolagen fistula enterokutan dari tiap kelompok.

K: perawatan luka fistula dengan kassa lembab , P1: perawatan luka fistula dengan kombinasi fenitoin oral dan vitamin C oral, P2: perawatan luka fistula dengan fenitoin oral (P2), P3: perawatan luka fistula dengan vitamin C oral (P3). Terdapat perbedaan bermakna secara statistik (*One Way ANOVA* $P < 0,05$). Serta didapatkan pula perbedaan bermakna pada tiap kelompok perlakuan jika dibandingkan kelompok kontrol; * signifikan $P < 0,05$

($p > 0,05$) dan dari uji homogenitas data diperoleh nilai $> 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh adalah homogen.

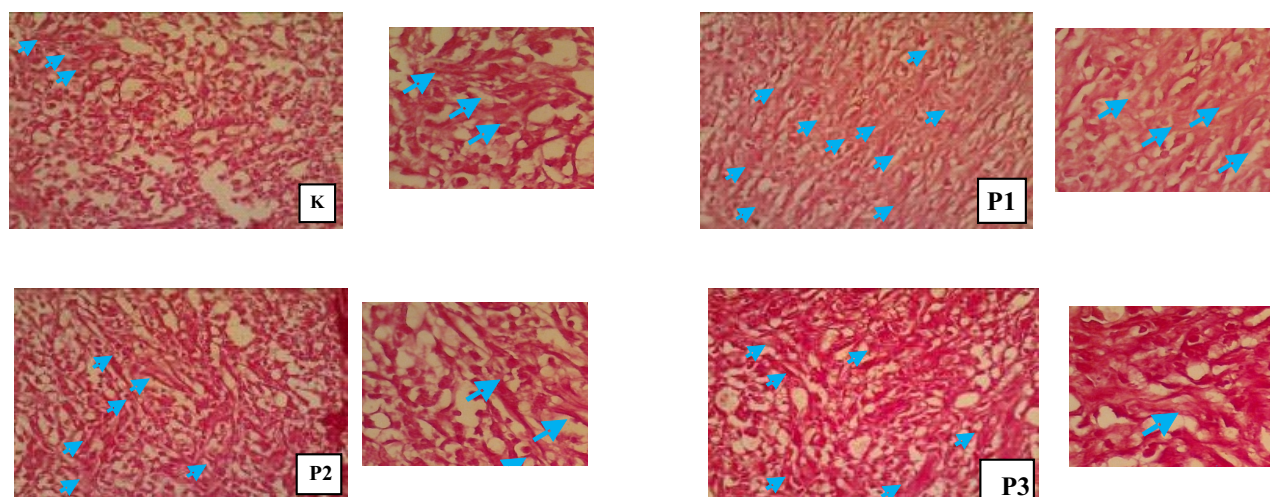
Uji Statistik Jumlah Kolagen

Pemeriksaan jumlah kolagen di hari ke-7 memberikan hasil yang berbeda untuk pada tiap kelompok. Jumlah area fraksi kolagen terbesar terbanyak didapatkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang mendapatkan terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C yaitu sebesar 27,941 (20,426 – 37,062). Sedangkan jumlah area fraksi kolagen terkecil didapatkan pada kelompok kontrol yang hanya mendapatkan perawatan luka dengan kassa lembab-kering dengan median sebesar 6,372 (1,376 – 8,037). Pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang mendapat fenitoin oral

didapatkan median jumlah area fraksi kolagen adalah 16,947 (6,329 – 20,341), sedangkan jumlah area fraksi kolagen untuk kelompok perlakuan 3 (P3) yang mendapat terapi vitamin C adalah sebesar 18,763 (13,133 – 24,491).

Analisis statistik yang dilakukan dengan uji *One Way Anova* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,0001 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata jumlah kolagen fistula enterokutan berbeda secara signifikan. Analisis statistik dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk menguji beda antar kelompok.

Dari uji *Post Hoc* didapatkan perbandingan antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Hasil uji tersebut menunjukkan peningkatan jumlah kolagen yang



Gambar 2. Gambaran serat kolagen pada preparat histologi jaringan fistula enterocutan dengan pembesaran 100x. Tampak kolagenisasi yang lebih meningkat pada kelompok yang mendapatkan kombinasi fenitoin dan vitamin C (P1) disusul kelompok yang mendapat vitamin C (P2) dan fenitoin (P3). Preparat histologi dibuat dengan pengecatan *sirius red*.

lebih besar pada pemberian terapi fenitoin dan vitamin C baik diberikan secara sendiri-sendiri maupun secara kombinasi dibandingkan dengan yang hanya diberikan perawatan luka dengan kassa lembab-kering.

Terdapat perbedaan jumlah kolagen pada kelompok perlakuan 1 (P1) dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 (P2) dan berdasarkan uji *post hoc* didapatkan bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan kombinasi fenitoin dan vitamin C mengalami peningkatan jumlah kolagen yang lebih besar dibandingkan kelompok yang hanya mendapat fenitoin saja.

Sedangkan perbandingan jumlah kolagen kelompok P1 dengan kelompok P3, didapatkan perbedaan dengan nilai signifikansi yang bermakna ($p < 0,05$). Hasil perbandingan tersebut menunjukkan bahwa pemberian terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C meningkatkan jumlah kolagen yang lebih besar secara bermakna dibandingkan pemberian vitamin C saja.

Pengujian dilanjutkan dengan membandingkan kelompok perlakuan P2 dibandingkan dengan kelompok perlakuan P3. Didapatkan rata-rata jumlah kolagen pada kelompok P3 lebih besar dibandingkan rata-rata jumlah kolagen pada kelompok P2. Namun dari hasil uji *post hoc* didapatkan perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$), menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan peningkatan jumlah kolagen pada kelompok yang hanya diberikan fenitoin saja dibandingkan kelompok yang mendapat vitamin C saja.

Analisis Deskriptif Diameter Makroskopis Luka

Diameter makroskopis fistula enterocutan diukur setelah terminasi dilakukan. Diameter fistula enterocutan

diukur menggunakan program komputer ImageJ, kemudian data dari seluruh sampel dicatat dalam ukuran milimeter. Data rata-rata diameter fistula enterocutan pada tiap kelompok dapat diamati pada Tabel 2.

Dari tabel 2, kita dapat mengamati rata-rata diameter akhir terkecil adalah pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C yaitu sebesar $5,742 \pm 0,394$. Sedangkan rata-rata diameter akhir terbesar terdapat pada kelompok kontrol yang mendapatkan perawatan luka dengan kassa lembab-kering yaitu sebesar $9,395 \pm 0,582$. Dari hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* didapatkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan dari uji homogenitas data diperoleh nilai $> 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh adalah homogen.

Uji Statistik Diameter Akhir

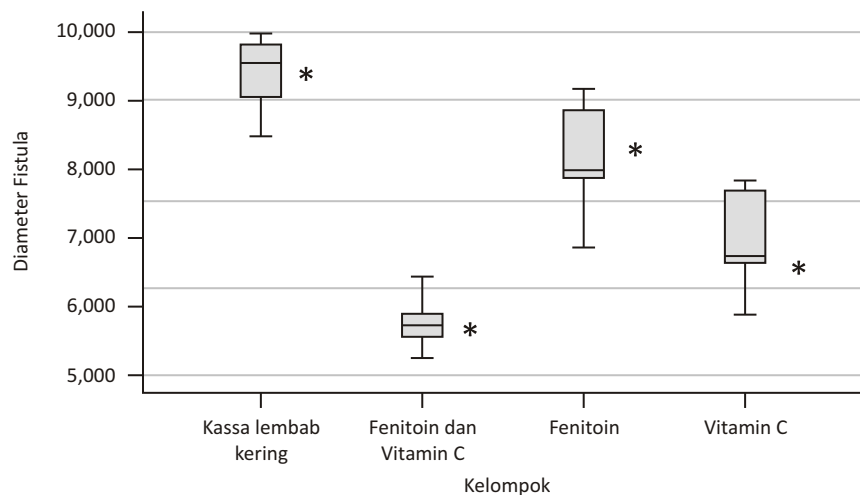
Pemeriksaan diameter akhir fistula di hari ke-7 memberikan hasil yang berbeda untuk pada tiap kelompok. Diameter fistula terkecil didapatkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang mendapatkan terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C dengan nilai median sebesar 5,742 mm (5,201 – 6,388). Sedangkan median diameter fistula terbesar didapatkan pada kelompok kontrol yang hanya mendapatkan perawatan luka dengan kassa lembab-kering yaitu sebesar 9,541 mm (8,445 – 9,976). Pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang mendapat fenitoin oral didapatkan median diameter adalah 7,966 mm (6,839 – 9,150), sedangkan untuk kelompok perlakuan 3 (P3) yang mendapat terapi vitamin C adalah sebesar 5,709 mm (5,824 – 7,809).

Analisis statistik yang dilakukan dengan uji *One Way Anova* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,0001 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata

TABEL 2
Analisis deskriptif diameter fistula

Kelompok	Mean ± SD	Median (Min–Max)	P (Shapiro–Wilk)	Homogeneity test*
K (Kassa lembab – kering)	9,395 ± 0,582	9,541 (8,445–9,976)	0,456*	
P1 (Fenitoin + Vitamin C)	5,742 ± 0,394	5,742 (5,201–6,388)	0,804*	0,410**
P2 (Fenitoin)	8,101 ± 0,822	7,966 (6,839–9,150)	0,708*	
P3 (Vitamin C)	6,883 ± 0,744	5,709 (5,824–7,809)	0,535*	

Keterangan : *Normal ($p > 0,05$) **Homogen ($p > 0,05$)



Gambar 3. Grafik boxplot dari diameter akhir fistula enterokutan dari tiap kelompok. K: perawatan luka fistula dengan kassa lembab , P1: perawatan luka fistula dengan kombinasi fenitoin oral dan vitamin C oral, P2: perawatan luka fistula dengan fenitoin oral (P2), P3: perawatan luka fistula dengan vitamin C oral (P3). Terdapat perbedaan bermakna secara statistik (*One Way ANOVA* $P < 0,05$). Serta didapatkan pula perbedaan bermakna pada tiap kelompok perlakuan jika dibandingkan kelompok kontrol; * signifikan $P < 0,05$

diameter akhir fistula enterokutan berbeda secara signifikan. Analisis statistik dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk menguji beda antar kelompok.

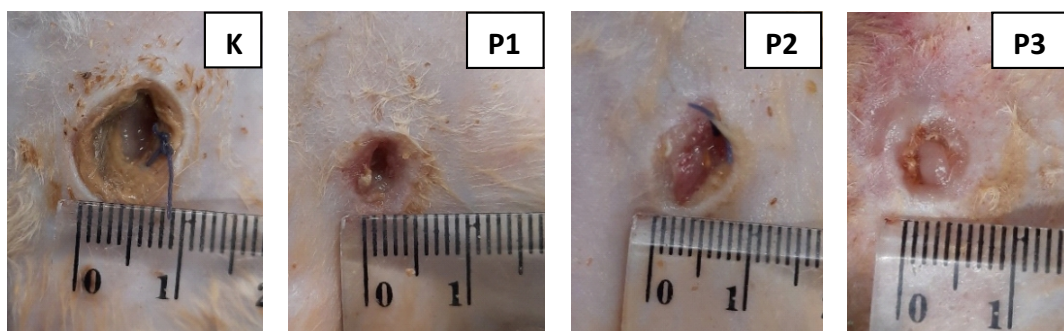
Dari hasil uji *Post Hoc* didapatkan, perbandingan antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Hasil uji tersebut menunjukkan penurunan diameter yang lebih besar pada pemberian terapi fenitoin dan vitamin C baik diberikan secara sendiri-sendiri maupun kombinasi dibandingkan dengan yang hanya diberikan perawatan luka dengan kassa lembab–kering.

Terdapat perbedaan diameter akhir pada kelompok perlakuan P1 dibandingkan dengan kelompok perlakuan P2 dan berdasarkan uji *post hoc* didapatkan

bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan kombinasi fenitoin dan vitamin C mengalami penurunan diameter yang lebih besar dibandingkan kelompok yang hanya mendapat fenitoin saja.

Sedangkan perbandingan kelompok perlakuan P1 dengan kelompok perlakuan P3, didapatkan perbedaan dengan nilai signifikansi yang bermakna ($p < 0,05$). Hasil perbandingan tersebut menunjukkan bahwa pemberian terapi kombinasi fenitoin dan vitamin C menurunkan diameter fistula yang lebih besar secara bermakna dibandingkan pemberian vitamin C saja.

Pengujian dilanjutkan dengan membandingkan kelompok perlakuan P2 dibandingkan dengan kelompok



Gambar 4. Penampakan makroskopis fistula enterokutan setelah pemberian terapi. (K: Kelompok kontrol, P1: Kelompok yang diberikan fenitoin dan vitamin C, P2: Kelompok yang diberikan fenitoin saja, P3: Kelompok yang diberikan vitamin C saja)

perlakuan P3. Dari hasil uji *post hoc* didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$), menunjukkan bahwa dimana terapi vitamin C lebih memperkecil diameter fistula daripada terapi fenitoin.

DISKUSI

Pada hari ke-7 perlakuan dilakukan terminasi hewan coba sekaligus pengambilan data. Pada masa ini luka berada dalam fase proliferasi proses penyembuhan luka, sehingga efek peningkatan jumlah kolagen dan efek terhadap penurunan ukuran fistula dapat diamati dengan jelas.²⁶ Beberapa indikator yang dapat diamati dari proses penyembuhan fistula adalah jumlah kolagen, jumlah fibroblast, angiogenesis, jumlah limfosit, dan penurunan diameter fistula. Peneliti mengamati jumlah kolagen secara mikroskopis serta diameter fistula sebagai variabel yang secara nyata menggambarkan proses penyembuhan fistula.

Jumlah kolagen fistula enterokutan

Kolagen merupakan salah satu indikator dalam proses penyembuhan luka. Kolagen berperan pada semua fase penyembuhan luka. Pada fase hemostasis dan inflamasi, fibrillar kolagen berperan penting dalam tahap awal penyembuhan luka karena dipercaya sebagai elemen kunci yang terlibat dalam peningkatan agregasi platelet setelah cedera vaskular.²⁵ Pada fase proliferasi, kolagen berperan pada proses kontraksi luka yang dimulai segera setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada 2 minggu setelah luka.²⁶ Pada fase Maturasi dan remodelling, terjadi perubahan komposisi kolagen dimana kolagen tipe I yang lebih dominan pada fase awal terjadinya luka akan digantikan dengan kolagen tipe III hingga mendekati komposisi kolagen pada kulit sehat. Setelah beberapa bulan perubahan dalam komposisi kolagen dalam jaringan yang mengalami penyembuhan secara perlahan akan meningkatkan kekuatan jaringan hingga maksimum sekitar 80% dari jaringan normal.²⁷

Dari penelitian ini, dapat diamati peningkatan jumlah kolagen yang signifikan pada seluruh kelompok

perlakuan P1, P2 dan P3 (kombinasi fenitoin dengan vitamin C, fenitoin saja dan vitamin C saja) dibandingkan dengan kelompok kontrol K yang hanya mendapat perawatan luka dengan kassa lembab-kering. Perbedaan ini menunjukkan manfaat pemberian fenitoin dan vitamin C terhadap peningkatan jumlah kolagen, baik diberikan secara kombinasi maupun secara sendiri-sendiri. Temuan ini sejalan dengan penelitian terdahulu mengenai manfaat fenitoin dan vitamin C terhadap peningkatan kolagen. Meena *et al* pada penelitiannya mengenai efek fenitoin pada luka bakar tikus putih juga menemukan bahwa terjadi peningkatan jumlah kolagen pada kelompok tikus yang diaplikasikan fenitoin dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat perawatan dengan normal saline.²⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Kato *et al*, didapatkan peningkatan jumlah kolagen pada hipertrofi ginggiva pada manusia yang mendapatkan terapi fenitoin.²⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Mohammed *et al* pada luka *full thickness* tikus, menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah kolagen pada tikus yang mendapat vitamin C dibandingkan dengan kelompok yang mengalami defisiensi vitamin C.²¹

Hasil uji *Post hoc* antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa, kelompok perlakuan P2 yang mendapat terapi kombinasi fenitoin dengan vitamin C, mengalami peningkatan jumlah kolagen yang signifikan dibandingkan kelompok perlakuan P2 dan P3, yang mendapat terapi fenitoin saja maupun vitamin C saja. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi fenitoin dan vitamin C mampu memberikan efek akumulasi jumlah kolagen secara sinergis, sehingga terjadi peningkatan kolagen yang bermakna pada kelompok kombinasi fenitoin dan vitamin C dibandingkan pemberian secara sendiri-sendiri. Sebagian besar penelitian tentang pengaruh vitamin C terhadap aktifitas pembentukan jaringan ikat telah dilakukan dan telah menunjukkan manfaat vitamin C dalam sintesis, maturasi dan sekresi kolagen.³⁰ Vitamin C bertindak sebagai kofaktor pada proses sintesis kolagen. Pembentukan kolagen membutuhkan vitamin C

untuk hidroksilasi prolin, suatu proses yang memungkinkan molekul kolagen mencapai konfigurasi terbaik dan mencegah kolagen menjadi lemah dan rentan terhadap kerusakan. Vitamin C juga meningkatkan mRNA prokolagen dan diperlukan untuk mengeksport molekul prokolagen keluar dari sel.³¹ Sedangkan peran fenitoin telah diketahui mampu meningkatkan jumlah kolagen pada luka melalui mekanisme penurunan degradasi kolagen. Pada jalur degradasi kolagen ekstraseluler, *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan kolagenase bertanggung jawab untuk degradasi kolagen. Aktivitas enzimatik MMP dikendalikan oleh *Tissue inhibitor matrix metalloproteinases* (TIMP) yang fungsinya untuk menghambat aksi MMPs.³² Pada 2005, Kato *et al* menunjukkan bahwa ekspresi gen MMP-1, 2, dan 3 menurun jumlahnya dengan pemberian fenitoin, sedangkan TIMP meningkat. Kato *et al* juga menyebutkan bahwa terjadi penurunan pembentukan MMPs oleh makrofag dengan pemberian fenitoin.²⁹

Penelitian ini menunjukkan rata-rata jumlah kolagen pada kelompok perlakuan P3 yang mendapat terapi vitamin C, lebih meningkat dibandingkan rata-rata pada kelompok perlakuan P3 yang mendapat terapi fenitoin. Pengujian secara statistik tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok tersebut. Hal tersebut menunjukkan bahwa fenitoin dan vitamin C memiliki manfaat terhadap peningkatan jumlah kolagen pada fistula enterokutan tikus wistar.

Peneliti menggunakan uji *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) untuk mengetahui kesepakatan (*agreement*) kolagenasi pada sampel yang diamati oleh dua ahli patologi anatomi. Kami mendapatkan kesepakatan (*agreement*) yang sangat baik antara keduanya (ICC 0.98 dengan *Confidential Interval* 95% : 0,97–99).

Ukuran Makroskopis Fistula Enterokutan

Salah satu indikator dalam proses penyembuhan luka adalah penurunan diameter luka.³³ Proses penurunan diameter luka terjadi karena adanya kontraksi luka yang merupakan suatu proses dimana tepi luka dari semua sisi tertarik secara sentripetal pada luka yang terbuka.²⁶ Kontraksi luka merupakan hasil dari kombinasi kekuatan traksi yang dihasilkan oleh migrasi fibroblast dan aksi fenotip fibroblast khusus, yaitu myofibroblast.^{34,35}

Dari penelitian ini tampak perbedaan diameter fistula yang signifikan pada seluruh kelompok yang mendapatkan perlakuan P1, P2 dan P3 (kombinasi fenitoin dengan vitamin C, fenitoin saja dan vitamin C saja) dibandingkan dengan kelompok kontrol K yang hanya mendapat perawatan luka dengan kassa lembab–kering. Perbedaan ini menunjukkan manfaat pemberian fenitoin dan vitamin C terhadap proses penyembuhan luka, baik diberikan secara kombinasi maupun secara sendiri-sendiri. Temuan mengenai

manfaat fenitoin ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Usha *et al* yang menyebutkan bahwa aplikasi fenitoin secara signifikan menurunkan area luka pada luka insisi tikus wistar dibandingkan dengan yang mendapat perawatan luka dengan kassa lembab–kering.³⁶ Manfaat fenitoin pada penyembuhan luka juga diamati oleh Meena *et al*, dimana kelompok tikus putih yang mendapat terapi fenitoin terbukti mengalami penurunan area luka bakar yang signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan silversulfadiazin dan kelompok yang mendapat terapi dengan normal saline.²⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Hajong *et al* pada 100 orang pasien ulkus diabetes, menunjukkan bahwa pemberian fenitoin mempercepat waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya kontraksi luka 50% dari luka awal (13,42 hari) dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan perawatan luka dengan normal saline (23,16 hari).¹⁴ Penelitian ini juga menunjukkan manfaat pemberian vitamin C oral yang secara signifikan menurunkan diameter fistula enterokutan tikus wistar dibandingkan dengan yang hanya dilakukan perawatan luka dengan kassa lembab–kering. Hasil temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian Jagetia *et al*, yang menyebutkan bahwa pemberian vitamin C mampu meningkatkan kontraksi luka pada mencit yang terekspos radiasi sinar γ .³³ Bicker *et al* melaporkan *case report* mengenai pasien yang mengalami *wound dehiscence* pasca operasi *laparotomy* eksplorasi atas indikasi divertikulitis. Terjadi penurunan luas luka hingga sepertiga dari luas awal pada minggu ke 2 pemberian vitamin C, dan terjadi penutupan luka secara spontan setelah 2,5 bulan pemberian vitamin C.³⁷

Hasil uji *Post Hoc* juga menunjukkan bahwa kelompok P1 yang mendapat terapi kombinasi fenitoin dengan vitamin C mengalami penurunan diameter yang lebih besar daripada kelompok perlakuan lain, baik pada kelompok P2 maupun P3 yang hanya mendapat fenitoin saja maupun vitamin C saja. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi fenitoin dan vitamin C mampu memberikan efek pengecilan diameter fistula enterokutan secara sinergis, sehingga diameter fistula akhir menjadi lebih kecil dibandingkan pemberian fenitoin dan vitamin C secara sendiri-sendiri. Pengecilan diameter luka adalah hasil dari terjadinya kontraksi luka, yang merupakan gabungan dari kekuatan traksi yang dihasilkan oleh migrasi fibroblast dan aksi myofibroblast.³⁴ Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa fenitoin memiliki aksi stimulasi pada fibroblast dan akumulasi kolagen yang merupakan komponen penting dalam kontraksi luka,¹⁹ sedangkan vitamin C bertindak sebagai kofaktor pada proses sintesis kolagen. Tanpa kadar vitamin C yang cukup, pembentukan kolagen akan terganggu.³¹ Myofibroblast dan kolagen berperan penting pada proses kontraksi luka, pseudopodia pada myofibroblast dapat meluas dan mengikat fibronectin ekstraseluler atau menempel pada

serat kolagen dan menarik serat kolagen dengan demikian menghasilkan kontraksi luka.²⁶ Penelitian yang dilakukan Russel *et al* memberikan hasil yang menarik dimana pada hipertrofi ginggiva yang terinduksi fentoin ditemukan peningkatan jumlah myofibroblast dan kolagen.³⁸ Kedua komponen tersebut merupakan komponen penting dalam proses kontraksi luka yang mengakibatkan pengecilan diameter luka.¹⁹

Diameter fistula kelompok P3 (vitamin C) menunjukkan pengecilan diameter fistula yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P2 (fenitoin). Temuan ini menunjukkan manfaat vitamin C lebih unggul dalam memperkecil diameter fistula dibandingkan manfaat pemberian fenitoin. Kemampuan vitamin C dalam menurunkan diameter luka diperkirakan karena kemampuannya dalam meningkatkan akumulasi kolagen, meningkatkan jumlah fibroblast serta menekan produksi mediator pro inflamasi.^{30,33}

Penelitian mengenai manfaat pemberian fenitoin dan vitamin C masih dapat disempurnakan pada penelitian-penelitian di masa depan. Pada penelitian ini proses penyembuhan fistula hanya diamati hingga hari ketujuh perlakuan dimana fase penyembuhan luka masih berlangsung, di masa mendatang dapat dilakukan penelitian dengan masa pengamatan yang lebih panjang sehingga dapat mengamati fase penyembuhan luka hingga tuntas. Karena keterbatasan peneliti, pengamatan kolagen pada penelitian ini dengan metode histopatologi. Pada penelitian selanjutnya dapat ditingkatkan dengan menggunakan metode imunohistokimia. Sehingga pengamatan dapat lebih akurat dan dapat dilakukan pengamatan terhadap petanda proses penyembuhan luka lain seperti *growth factor*, makrofag, dan mediator-mediator lain.

SIMPULAN

Pemberian suplementasi vitamin C, fenitoin oral secara sendiri ataupun kombinasi meningkatkan kolagen dan memperkecil diameter fistula enterokutan tikus wistar, dan pemberian kombinasi lebih baik dibanding tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

- Dodiyi-Manuel A, Wichendu PN. Current concepts in the management of enterocutaneous fistula. *International Surgery Journal*. 2018;5(6):f81-5.
- Dumas R, Moore S, Sims C. Enterocutaneous Fistula: Evidence-based Management. *Clin Surg* 2017; 2. 2017;1435.
- Gribovska-Rupp I, Melton GB. Enterocutaneous fistula: proven strategies and updates. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2016;29(02):130-7.
- Okoli C, Oparocha D, Onyemkpa J. Enterocutaneous Fistula: Aetiology and management outcome in a tertiary center in Nigeria. *Afrimedical Journal*. 2013;4(1):17-21.
- Haack CI, Galloway JR, Srinivasan J. Enterocutaneous fistulas: a look at causes and management. *Current surgery reports*. 2014;2(10):71.
- Weledji E. Perspectives on enterocutaneous fistula: A review article. *Med Clin Rev*. 2017;3:5.
- Wercka J, Cagol PP, Melo ALP, Locks GdF, Franzone O, Kruel NF. Epidemiology and outcome of patients with postoperative abdominal fistula. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2016;43(2):117-23.
- Heimroth J, Chen E, Sutton E. Management Approaches for Enterocutaneous Fistulas. *The American Surgeon*. 2018;84(3):326-33.
- Wainstein DE, Fernandez E, Gonzalez D, Chara O, Berkowski D. Treatment of high-output enterocutaneous fistulas with a vacuum-compaction device. A ten-year experience. *World journal of surgery*. 2008;32(3):430-5.
- Lambert K, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2005;29(3):219-26.
- Limengka Y, Jeo WS. Spontaneous closure of multiple enterocutaneous fistula due to abdominal tuberculosis using negative pressure wound therapy: a case report. *Journal of Surgical Case Reports*. 2018;2018(1):rjy001.
- Wang W, Pan Z, Hu X, Li Z, Zhao Y, Yu A. Vacuum-assisted closure increases ICAM-1, MIF, VEGF and collagen I expression in wound therapy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7(5):1221-6.
- Sengupta M, Banerjee P, Paul S, Sengupta J, Ghosh M. Healing effect of phenytoin on excisional wound in experimental albino rats. *Muller J Med Sci Res*. 2015;6:27-30.
- Hajong R, Naku N, Hajong D, Anand M, Lenish K, Singh NM. Effect of topical phenytoin on wound healing. *Group*. 2016;1(50):17.36.
- Hagh LG, Karimi B, Moghimipour E, Abdi Z, Abdolalian F, Rohani A. Histological Evaluation of Wound Healing Effect of Topical Phenytoin on Rat Hard Palate Mucosa. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2018;6(2):466-72.
- Jaber SA, Fallatah BM, Tayara B, Yami H, Abdelmoeti M. Intravenous phenytoin: potential new therapy for gastrointestinal fistulae. *J Surg*. 2013;1(3):11-4.
- Shakeri F, Tebyanian H, Karami A, Babavalian H, Tahmasbi MH. Effect of topical phenytoin on wound healing. *Trauma Monthly*. 2017;22(5).
- Jaber S, Rihy Z, Joseph R, Al-Khayat M. Does phenytoin improve the healing of gastrointestinal fistulas? Case reports in gastroenterology. 2011;5(1):52-5.
- Firmino F, Almeida AMPd, Alves GdS, Grandeiro DdS, Penna LHG. Scientific production on the applicability of phenytoin in wound healing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2014;48(1):162-9.
- Turan M, Saraydin SU, Canbay E, Karadayi K, Bulut E, Cetinkaya Ö, *et al*. Positive effects of phenytoin on experimental colonic anastomoses. *International journal of colorectal disease*. 2004;19(3):250-7.
- Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Ward S, Wayne JS, Brophy DF, *et al*. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *International wound journal*. 2016;13(4):572-84.
- Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas. *World journal of surgery*. 1999;23(6):570-6.
- Valsangkar N, Schmidt H, Nancy Strange R, Wooden W, Ceppa EP. Is scurvy a 21st century diagnosis? Implications on surgical patients. 2019.
- Bültmann O, Philipp C, Ladeburg M, Berlien H-P. Creation of a caecostoma in mice as a model of an enterocutaneous fistula. *Research in experimental medicine*. 1998;198(4):215-28.
- McPherson JM, Piez KA. Collagen in dermal wound repair.

- The molecular and cellular biology of wound repair: Springer; 1988. p. 471-96.
26. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):9-18.
 27. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, Diegelmann RF. Principles of Wound Healing. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]: University of Adelaide Press; 2011.
 28. Meena K, Mohan A, Sharath B, Somayaji S, Bairy K. Effect of topical phenytoin on burn wound healing in rats. 2011.
 29. Kato T, Okahashi N, Ohno T, Inaba H, Kawai S, Amano A. Effect of phenytoin on collagen accumulation by human gingival fibroblasts exposed to TNF- α in vitro. *Oral diseases*. 2006;12(2):156-62.
 30. Ronchetti IP, Quaglino D, Bergamini G. Ascorbic acid and connective tissue. *Subcellular biochemistry*: Springer; 1996. p. 249-64.
 31. Sharma S, Poddar R, Sen P, Andrews J. Effect of vitamin C on collagen biosynthesis and degree of birefringence in polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(12).
 32. Corrêa JD, Queiroz-Junior CM, Costa JE, Teixeira AL, Silva TA. Phenytoin-induced gingival overgrowth: a review of the molecular, immune, and inflammatory features. *ISRN dentistry*. 2011;2011.
 33. Jagetia G, Rajanikant G, Baliga M, Rao K, Kumar P. Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to γ -radiation. *International journal of radiation biology*. 2004;80(5):347-54.
 34. Theoret C. Physiology of wound healing. *Equine wound management*. 2016:1-13.
 35. Teller P, White TK. The physiology of wound healing: injury through maturation. *Perioperative Nursing Clinics*. 2011;6(2):159-70.
 36. Usha N, Sirisha G. IJBCP International Journal of Basic and Clinical Pharmacology. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2016;5(6):2684.
 37. Bikker A, Wielders J, Van Loo R, Loubert M. Ascorbic acid deficiency impairs wound healing in surgical patients: Four case reports. *International Journal of Surgery Open*. 2016;2:15-8.
 38. Dill RE, Iacopino AM. Myofibroblasts in phenytoin-induced hyperplastic connective tissue in the rat and in human gingival overgrowth. *Journal of periodontology*. 1997;68(4):375-80.



Case Report

Analisis Faktor Predisposisi *Coated Tongue* di Rumah Sakit Nasional Diponegoro

Dini Rachmawati¹, Oedijani¹, Hesti Triwahyu Hutami²

¹Departemen Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Departemen Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.2496>

Diajukan: 01 Januari 2019

Diterima: 05 Maret 2019

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Dini Rachmawati
Jalan Timoho Timur II (2),
Semarang, Jawa Tengah 50277,
Indonesia

E-mail:

dinirachmawati2@gmail.com

Latar belakang : Keluhan pada rongga mulut yang sering dialami oleh kelompok usia di atas 45 tahun berupa kerusakan gigi, kehilangan gigi, dan kelainan jaringan lunak. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok usia di atas 45 tahun memiliki keluhan *coated tongue* dengan persentase lesi tertinggi pada rongga mulut. Hal ini terjadi karena perubahan kondisi seperti perubahan konsumsi makanan, penurunan laju saliva, efek samping obat antihipertensi, merokok, dan perilaku menggosok lidah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor predisposisi dengan terjadinya *coated tongue*, dan mengetahui faktor yang paling berperan terhadap *coated tongue* pada kelompok usia di atas 45 tahun di Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND) di Kota Semarang.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain studi *cross sectional*, dengan 84 responden berusia >45 tahun di poli penyakit dalam. Penelitian ini dilakukan dengan wawancara faktor predisposisi dan *Tongue Coating Index* (TCI) Shimizu untuk penilaian *coated tongue*. Uji statistik menggunakan uji *Chi-Square*, uji regresi logistik.

Hasil : Responden yang memiliki nilai TCI >50% sebanyak 82 responden, dan nilai ≤50% sebanyak 2 responden. Uji *Chi-Square* menunjukkan adanya hubungan antara *coated tongue* dengan xerostomia ($P<0,05$), menyikat lidah ($P<0,05$), namun tidak ada hubungan dengan merokok ($P>0,05$), mengonsumsi antihipertensi ($P>0,05$), dan mengonsumsi makanan lunak ($P>0,05$). Hasil uji regresi logistik menunjukkan secara parsial xerostomia dan menyikat lidah tidak memengaruhi kejadian *coated tongue* ($P>0,05$).

Simpulan : Terdapat hubungan antara xerostomia dan menyikat lidah dengan *coated tongue*. Tidak ada pengaruh secara parsial antara xerostomia dan menyikat lidah terhadap *coated tongue*.

Kata kunci : *Coated tongue*; Faktor predisposisi; Kelompok usia di atas 45 tahun.

An Analysis of Predisposition Factors of Coated Tongue in Diponegoro National Hospital

Abstract

Background : Complaints in the oral cavity that are often experienced by the age group of more than 45 years are tooth decay, tooth loss, and soft tissue lesions. Several research results indicate that the age group of more than 45 years has complaints of coated tongue with the highest percentage of lesions in the oral cavity. This occurrence due to changes in conditions such as changes in food consumption, decreasing salivary rate, side effects of antihypertensive drugs, smoking, and tongue rubbing behavior. This study aims to determine the relationship between predisposing factors and the occurrence of coated tongue, and to determine which factor that has the most contribution to coated tongue in National Diponegoro Hospital, Semarang.

Methods : The study is a cross sectional study, 84 respondents aged more than 45 years in the internist department of the RSND were included. Predisposing factors were collected via interview and assessment of coated tongue were conducted by using TCI Shimizu. Statistical analysis were done by using the chi-square test and logistic regression test.

Results : The results showed that 97.6% of respondents had a TCI score >50%, and 2.4% ≤50%. Chi-Square test showed an association between coated tongue and xerostomia ($P<0.05$), tongue brushing ($P<0.05$), but there was no association with smoking ($P>0.05$), taking antihypertensives ($P>0.05$), and consuming soft diet ($P>0.05$). The results of the logistic regression test showed that xerostomia and tongue brushing partially did not affect the incidence of coated tongue ($P>0.05$).

Conclusion : In conclusion there are an association between xerostomia and brushing of the tongue with a coated tongue. There was no association between coated tongue with smoking, antihypertensives, and soft diet. There is no partial effect between xerostomia and brushing of the tongue against coated tongue.

Keywords : Coated tongue, Predisposing factors ; more than 45 years age group

PENDAHULUAN

Tanda penuaan umumnya akan muncul pada usia 45 tahun, dan akan menimbulkan masalah pada usia 60 tahun. Hal ini disebabkan oleh hilangnya suatu kemampuan fungsi sistem organ secara normal akibat perubahan fisiologis dan anatomis yang terjadi secara progresif.¹ Keluhan pada rongga mulut yang sering dialami oleh kelompok berusia di atas 45 tahun berupa kerusakan gigi, kehilangan gigi, dan kelainan jaringan lunak akibat perubahan struktur jaringan mukosa.²

Beberapa hasil penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa kelompok usia di atas 45 tahun memiliki keluhan *coated tongue* dengan persentase lesi tertinggi (73,33%) pada rongga mulut.^{3,4} *Coated tongue* adalah kondisi permukaan dorsal lidah yang tertutup oleh lapisan bewarna putih, kuning, atau lainnya bergantung pigmentasi yang dihasilkan bakteri, dengan ketebalan yang bervariasi. Lapisan tersebut terbentuk akibat plak yang menumpuk dari sisa makanan, bakteri, dan epitel yang terdeskuamasi.⁵

Keadaan *coated tongue* lebih sering dialami oleh kelompok usia 45 tahun ke atas dibandingkan dengan dewasa muda. Hal ini terjadi karena adanya perubahan kondisi yang dipengaruhi oleh perubahan makanan yang dikonsumsi, penurunan laju aliran saliva, dapat terjadi akibat efek samping mengonsumsi obat antihipertensi, kebiasaan merokok, dan perilaku menggosok/ menyikat lidah.⁶

Ogami mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara *coated tongue* dengan mengonsumsi makanan lunak, karena bersifat mudah mengendap pada

permukaan lidah.⁷ Kebiasaan menyikat lidah menurut penelitian Hamid menunjukkan bahwa penggunaan *tongue scraper* dapat menurunkan ketebalan dari *coated tongue*.⁸ Kegiatan merokok pada penelitian Melinder menunjukkan 55 dari 68 perokok mengalami *coated tongue*, kondisi tersebut diakibatkan oleh efek samping dari merokok berupa penurunan laju saliva.⁹ Kondisi xerostomia yang disebabkan oleh perubahan fisiologis, efek samping obat antihipertensi dan merokok menyebabkan mukosa rongga mulut menjadi kering dan rentan terhadap iritasi.¹⁰ Penelitian Hajin menyatakan bahwa terdapat lapisan tipis pada permukaan lidah pada penderita xerostomia, kondisi ini mengakibatkan penurunan peran dari saliva dan memicu terjadinya *coated tongue*.¹¹

Coated tongue merupakan salah satu indikator dari tingkat kebersihan rongga mulut. Kesehatan gigi dan mulut merupakan bagian dari kesehatan tubuh yang tidak dapat dipisahkan. Jika Kesehatan gigi dan mulut terganggu maka berpengaruh terhadap kesehatan tubuh yang dapat memengaruhi kualitas hidupnya.¹²

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor predisposisi dengan terjadinya *coated tongue*, dan mengetahui faktor yang paling berperan terhadap terjadinya *coated tongue* di RSND dengan menggunakan *Tongue Coating Index* yang dikembangkan oleh Shimizu.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini berupa penelitian observasional analitik dengan desain studi belah lintang (*cross sectional*),

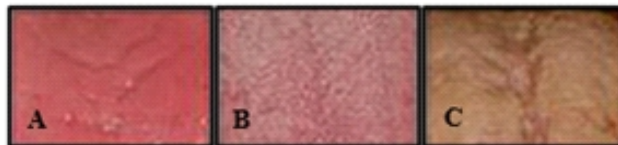
dengan 84 responden berusia 45 tahun ke atas di poli penyakit dalam RSND yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu : tidak memiliki gejala rasa sakit/ panas pada permukaan lidah, bersedia menjadi subjek penelitian, dapat membuka mulut dan menjulurkan lidah dengan baik. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Penelitian ini telah mendapatkan surat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan rekomendasi izin penelitian di Rumah Sakit Nasional Diponegoro No.230/ UN7.9/PP/2021.

Penelitian ini dilakukan dengan melakukan wawancara mengenai faktor predisposisi kejadian *coated tongue* yang terdiri atas merokok, mengonsumsi obat antihipertensi, xerostomia, mengonsumsi makanan lunak, dan perilaku menyikat lidah. Pengambilan gambar permukaan lidah diperlukan untuk dilakukan penilaian nilai akhir *coated tongue* dengan menggunakan indeks shimizu. Penilaian *coated tongue* dilakukan dengan membagi foto permukaan dorsal lidah menjadi sembilan bagian. Masing-masing bagian dilakukan penilaian *coated tongue* dengan kriteria penilaian : skor 0 (*coated tongue* tidak tampak), skor 1 (*coated tongue* tampak tipis dan papila lidah terlihat), skor 2 (*coated tongue* tampak tebal yang mengakibatkan papila lidah tidak terlihat). Hasil skor dicatat pada *Tongue Coating Record* (TCR) dan dilakukan perhitungan TCI (%) dengan menjumlahkan skor pada sembilan bagian dorsal lidah dibagi $18 \times 100\%$. Nilai akhir dari TCI dibedakan menjadi dua, nilai 1 jika skor TCI $\leq 50\%$ dan nilai 2 jika skor TCI $> 50\%$.¹³

Untuk mengetahui hubungan Faktor predisposisi dengan terjadinya *coated tongue*, data diuji dengan uji *Chi-Square*. Untuk mengetahui pengaruh faktor predisposisi terhadap *coated tongue*, data diuji dengan uji regresi logistik. Uji ini dilakukan dengan signifikan $P < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Pada tabel 1 menunjukkan responden yang berusia 45-59 tahun sebanyak 41 responden (48,8%), usia 60-74 tahun sebanyak 41 responden (48,8%), dan usia 75-89 tahun sebanyak 2 responden (2,4%). Sebagian besar responden memiliki nilai *coated tongue* $> 50\%$ sebanyak 82 responden (97,6%), dan nilai $\leq 50\%$ sebanyak 2 responden (2,4%). Sebanyak 7 responden (8,3%) melakukan aktivitas merokok, dan 77 responden (91,7%) tidak merokok. Responden yang mengonsumsi antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah yang tinggi sebanyak 55 responden (65,5%) dan yang tidak mengonsumsi sebanyak 29 responden (34,5%). Keluhan xerostomia dirasakan sebanyak 68 responden (81%) dan sebanyak 16 responden (19%) tidak merasakan keluhan tersebut. Sebanyak 40 responden (47,6%) memiliki kebiasaan mengonsumsi makanan lunak yang dicincang/ dilunakkan lebih dari dua tahun, dan 44 responden (52,4%) masih mengonsumsi makanan



Gambar 1. Skor *coated tongue*.
A (skor 0), B (skor 1), C (Skor 2).¹³

TABEL 1
Distribusi frekuensi karakteristik responden

Variabel	N	%
Usia		
45-59 tahun	41	48,8%
60-74 tahun	41	48,8%
75-89 tahun	2	2,4%
>90 tahun	0	0%
<i>Coated Tongue</i>		
0%	0	0%
$\leq 50\%$	2	2,4%
$> 50\%$	82	97,6%
Merokok		
Ya	7	8,3%
Tidak	77	91,7%
Konsumsi Antihipertensi		
Ya	55	65,5%
Tidak	29	34,5%
Xerostomia		
Ya	68	81%
Tidak	16	19%
Makanan Lunak		
Ya	40	47,6%
Tidak	44	52,4%
Menyikat Lidah		
Rutin	10	11,9%
Tidak rutin	11	13,1%
Tidak	63	75%

dengan tekstur normal. Pada kegiatan menyikat lidah, sebanyak 10 responden (11,9%) melakukan kegiatan tersebut secara rutin atau 2-3 kali sehari, sebanyak 11 responden (13,1%) tidak rutin melakukan kegiatan menyikat lidah, dan 63 responden (75%) tidak melakukan

kegiatan menyikat lidah.

Pada tabel 2 menunjukkan data aktivitas merokok dengan *coated tongue* ($P>0,05$), yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kegiatan merokok dengan kejadian *coated tongue*.

Pada tabel 3 menunjukkan data konsumsi antihipertensi dengan *coated tongue* ($P>0,05$), yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara konsumsi antihipertensi dengan kejadian *coated tongue*.

Pada tabel 4 menunjukkan data kondisi xerostomia dengan *coated tongue* ($P<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kondisi xerostomia dengan kejadian *coated tongue*.

Pada tabel 5 menunjukkan data konsumsi makanan lunak dengan *coated tongue* ($P>0,05$), yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara konsumsi makanan lunak dengan kejadian *coated tongue*.

Pada tabel 6 menunjukkan data kebiasaan menyikat lidah dengan *coated tongue* ($P<0,05$), yang menunjukkan terdapat hubungan antara kegiatan menyikat lidah dengan kejadian *coated tongue*.

Variabel yang memiliki hubungan bermakna dalam penelitian ini adalah kondisi xerostomia dan kegiatan menyikat lidah. Pada tabel 7, diketahui hasil analisis pengaruh variabel xerostomia dan menyikat lidah terhadap *coated tongue* menunjukkan $p\text{-value} >0,05$. Hal ini menunjukkan secara parsial xerostomia dan menyikat lidah tidak memengaruhi kejadian *coated tongue*.

PEMBAHASAN

Proses menua merupakan proses yang ditandai dengan penurunan kemampuan fungsi organ dan sistem tubuh secara progresif. Secara umum proses menua akan tampak pada usia 45 tahun dan menimbulkan keluhan pada usia 60 tahun.¹ Salah satu penurunan fungsi organ pada rongga mulut berupa kelainan jaringan lunak akibat perubahan struktur jaringan mukosa. Sami mengemukakan bahwa *coated tongue* memiliki prevalensi lesi tertinggi pada rongga mulut.⁴ *Coated tongue* merupakan kondisi tertutupnya permukaan dorsal lidah oleh suatu lapisan yang terbentuk akibat plak sisa makanan, bakteri, dan epitel yang terdeskuamasi. Lapisan ini memiliki ketebalan dan warna yang bervariasi.⁵

Pada penelitian ini ditemukan sebanyak 84 responden mengalami *coated tongue*, dengan 82 (97,6%) responden memiliki skor 2, dan 2 (2,4%) responden memiliki skor 1. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Widayagdo menyatakan bahwa kondisi rongga mulut dari 30 responden yang berkunjung di puskesmas sebanyak 30 kelompok usia di atas 45 tahun mengalami *coated tongue*.³ Pada penelitian Omor menunjukkan adanya hubungan antara prevalensi *coated tongue* yang tinggi dengan peningkatan usia, dengan distribusi *coated*

TABEL 2
Hubungan antara merokok dengan *coated tongue*

Coated tongue	Merokok		Tidak		P
	Ya	Tidak	Ya	Tidak	
	N	%	N	%	
0%	0	0%	0	0%	1,000
≤ 50%	0	0%	2	2,4%	
> 50%	7	8,3%	75	89,3%	
Total	7	8,3%	77	91,7%	

TABEL 3
Hubungan antara antihipertensi dengan *coated tongue*

Coated tongue	Antihipertensi		Tidak		P
	Ya	Tidak	Ya	Tidak	
	N	%	N	%	
0%	0	0%	0	0%	1,000
≤ 50%	1	1,2%	1	1,2%	
> 50%	54	64,3%	28	33,3%	
Total	55	65,5%	29	34,5%	

tongue pada kelompok usia <45 tahun sebanyak 16,1% dan usia >45 tahun sebanyak 31,8%.¹⁴ Kondisi ini menunjukkan bahwa kesehatan gigi dan mulut pada kelompok usia 45 tahun ke atas masih rendah. Hal ini dapat terjadi karena penurunan kemampuan dalam menjaga kebersihan rongga mulut, perubahan fisiologis seperti xerostomia, dan mengonsumsi makanan lunak akibat hilangnya gigi geligi.

Hubungan antara kebiasaan merokok dengan terjadinya *coated tongue* pada tabel 2 menunjukkan tidak terdapat hubungan. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Avcu yang menunjukkan adanya hubungan signifikan pada kebiasaan merokok dan kejadian *coated tongue* ($P=0,001$).¹⁵ Penelitian Singh menunjukkan adanya hubungan bermakna antara kebiasaan merokok pada 68 responden pria yang merokok dengan terjadinya *coated tongue* ($P=0,001$).⁹ Pada penelitian ini diperoleh 77 responden pria yang tidak merokok, 7 responden pria yang merokok, dan 48 responden wanita tidak merokok. Berdasar Data Badan Pusat Statistik Jawa Tengah 2019 menunjukkan prevalensi masyarakat yang merokok pada kelompok usia 45 tahun ke atas (79,02%) lebih rendah daripada usia 15-44 tahun (84,45%).¹⁶ Hal ini menunjukkan bahwa semakin usia menuju tua maka seseorang akan

mengurangi perilaku merokok karena adanya kesadaran atau telah mengalami dampak akibat merokok pada kesehatan seperti penyakit kanker paru-paru dan penyakit jantung.¹⁷

TABEL 4
Hubungan antara xerostomia dengan *coated tongue*

<i>Coated tongue</i>	Xerostomia				P
	Ya		Tidak		
	N	%	N	%	
0%	0	0%	0	0%	0,034
≤ 50%	0	0%	2	2,4%	
> 50%	68	81%	14	16,6%	
Total	68	81%	16	19%	
Variabel					
<i>Threshold</i>	<i>Coated tongue</i>				0,995
<i>Location</i>	Xerostomia				0,997
	Menyikat lidah				0,997

TABEL 5
Hubungan antara makanan lunak dengan *coated tongue*

<i>Coated tongue</i>	Makanan lunak				P
	Ya		Tidak		
	N	%	N	%	
0%	0	0%	0	0%	0,495
≤ 50%	0	0%	2	2,4%	
> 50%	40	47,6%	42	50%	
Total	40	47,6%	44	52,4%	

TABEL 6
Hubungan antara menyikat lidah dengan *coated tongue*

<i>Coated tongue</i>	Menyikat lidah						P
	Rutin		Tidak rutin		Tidak rutin		
	N	%	N	%	N	%	
0%	0	0%	0	0%	0	0%	0,001
≤ 50%	2	2,4%	0	0%	0	0%	
> 50%	8	9,6%	11	13%	63	75%	
Total	10	12%	11	13%	63	75%	

Hubungan antara konsumsi antihipertensi dengan terjadinya *coated tongue* pada tabel 3 menunjukkan tidak terdapat hubungan. Hal ini dapat disebabkan akibat faktor lain, seperti penderita non hipertensi mengalami kondisi penyakit kronis lainnya dan atau mengonsumsi obat-obatan lain yang dapat mengakibatkan terjadinya kondisi hiposalivasi.¹⁸ Hiposalivasi merupakan salah satu manifestasi oral yang sering terjadi pada penderita yang mengonsumsi antihipertensi.¹⁰ Prevalensi kelompok yang mengonsumsi antihipertensi menunjukkan sebesar 50% mengalami xerostomia akibat kondisi hiposalivasi.¹⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Cheng-Yih yang melakukan deteksi bakteri pada dorsal lidah pada penderita penyakit sistemik hipertensi, menunjukkan adanya korelasi negatif antara jumlah bakteri dengan tingkat kelembaban permukaan lidah atau tingkat pertumbuhan bakteri akan meningkat jika tingkat kelembaban lidah semakin rendah.²⁰ Kondisi hiposalivasi dapat memicu pembentukan *coated tongue* karena menurunnya peran saliva sebagai *self-cleansing*, dan memicu peningkatan jumlah mikroorganisme pada permukaan dorsal lidah.

Hubungan antara xerostomia dengan terjadinya *coated tongue* pada tabel 4 menunjukkan adanya hubungan bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian Buranarom yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hiposalivasi dengan *coated tongue* ($P=0,015$), dan memiliki korelasi negatif yang bermakna semakin menurun aliran laju saliva maka *coated tongue* akan mengalami peningkatan.²¹ Santaella mengemukakan bahwa penyebab utama terjadinya *coated tongue* adalah kebersihan rongga mulut yang buruk dan dikaitkan dengan adanya penurunan laju aliran saliva.²² Pada umumnya keluhan xerostomia diakibatkan oleh hiposalivasi dan atau perubahan pada komposisi saliva, efek samping penggunaan obat-obatan dan penyakit kronis seperti diabetes, rematik, atau hipertensi. Faktor lain yang dapat menimbulkan keluhan xerostomia berupa kondisi psikologis seperti stres dan cemas, gangguan fungsi kelenjar saliva, radioterapi pada

TABEL 7
Pengaruh faktor predisposisi terhadap *coated tongue*

Variabel		
Threshold	Coated tongue	0,995
Location	Xerostomia	0,997
	Menyikat lidah	0,997

area kepala dan leher.²³

Hubungan antara makanan lunak dengan terjadinya *coated tongue* pada tabel 5 menunjukkan tidak terdapat hubungan. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari yang menunjukkan adanya hubungan korelasi negatif yang signifikan antara kemampuan mengunyah dengan *coated tongue* ($P=0,000$), yang bermakna semakin menurun kemampuan mengunyah dengan bertambahnya usia maka *coated tongue* semakin meningkat.²⁴ Hal ini dikarenakan adanya penurunan pada organ pencernaan, seperti penurunan kemampuan mengunyah akibat banyaknya gigi yang tanggal, dan kemampuan motorik yang menurun karena atrofi otot mastikasi.²⁵ Penelitian Ogami menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara tipe makanan yang dikonsumsi dengan kejadian *coated tongue* ($P=0,012$). Makanan yang dihaluskan/ dicacah cenderung bersifat adhesif yang mengakibatkan sisa makanan tertahan pada papilla lidah. Papila pada dorsum lidah berbentuk cembung dan cekung, hal ini mendukung terjadinya peningkatan *coated tongue* dari sisa makanan dan bertambahnya mikroorganisme pada lapisan lidah.⁷ Pada penelitian ini sebanyak 44 responden masih mampu untuk mengonsumsi makanan dengan tekstur yang tidak dicincang/dihaluskan, hal ini menunjukkan kemungkinan beberapa responden memiliki kondisi gigi geligi yang baik dan fungsi mastikasi yang baik. Pemeriksaan gigi geligi dapat dilakukan dengan pemeriksaan intraoral yang meliputi kebersihan rongga mulut dan kesehatan jaringan pada rongga mulut seperti kegoyahan gigi, kehilangan gigi.

Hubungan antara kegiatan menyikat lidah dengan terjadinya *coated tongue* pada tabel 6 menunjukkan hubungan yang signifikan. Penelitian Quiryren menunjukkan bahwa terdapat pengurangan yang signifikan pada skor *coated tongue* sebelum dan setelah kegiatan menyikat lidah secara rutin dalam waktu dua minggu ($P<0,001$).²⁶ Mikroorganisme pada lidah dapat mempengaruhi pembentukan plak dan terjadinya *coated tongue*. Penelitian Dwivedi mengemukakan bahwa terdapat perubahan signifikan pada penilaian *coated tongue* dengan kegiatan sebelum dan sesudah menyikat lidah ($P=0,001$).²⁷ Hal ini menunjukkan bahwa kegiatan menyikat lidah berperan

penting dalam mengontrol pertumbuhan dan jumlah bakteri yang dapat memengaruhi pertumbuhan dari *coated tongue*. Kegiatan menyikat lidah dapat meningkatkan kemampuan dari indra pengecap khususnya pada pasien yang telah memasuki usia 45 tahun ke atas, dan dapat mengurangi potensi terjadinya bau mulut.²⁷ Jumlah responden yang melakukan aktivitas menyikat lidah dengan skor *coated tongue* 1 masih sedikit, peran dari tenaga medis diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup kelompok usia 45 tahun ke atas. Upaya yang dilakukan dapat berupa edukasi, dan melakukan demonstrasi cara menjaga kesehatan gigi dan mulut.

Kegiatan menyikat lidah sebaiknya dilakukan setelah menyikat gigi yang dilakukan dua kali sehari. Alat yang dapat digunakan untuk menyikat lidah dapat berupa *brush tongue scraper*, *metal tongue scraper*, dan *plastic tongue scraper*.²⁷

Kegiatan menyikat lidah dapat dilakukan dengan cara menjulurkan lidah dengan maksimal, kemudian gunakan *tongue scraper* dan letakkan pada posisi pangkal lidah dan beri sedikit tekanan hingga *tongue scraper* kontak menyeluruh dengan lidah, tarik *tongue scraper* ke arah ujung lidah dengan perlahan, bilas *tongue scraper* dengan air untuk menghilangkan debris yang terambil dari permukaan lidah, lakukan prosedur beberapa kali hingga tidak terdapat debris pada permukaan lidah, kemudian bilas dan keringkan *tongue scraper*.²⁸

Hasil pada tabel 7 menunjukkan secara parsial xerostomia dan menyikat lidah tidak memengaruhi kejadian *coated tongue*. Sehingga faktor predisposisi yang paling berperan terhadap terjadinya *coated tongue* tidak dapat ditentukan. Hasil yang tidak signifikan ini dapat disebabkan akibat adanya multikolinearitas. Multikolinearitas merupakan keadaan dimana variabel-variabel independen dalam persamaan regresi mempunyai korelasi hubungan yang kuat satu sama lain. Terjadinya multikolinearitas ini terkadang dapat dihilangkan dengan cara memperbanyak jumlah sampel.²⁹ Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan jumlah responden yang lebih banyak.

SIMPULAN

Simpulan yang dapat diberikan dari masalah yang ada dalam artikel ini yaitu tidak terdapat hubungan antara faktor predisposisi merokok, konsumsi obat antihipertensi, dan makan makanan lunak dengan kejadian *coated tongue*. Terdapat hubungan bermakna antara faktor predisposisi kebiasaan xerostomia, menyikat lidah dengan kejadian *coated tongue*.

Pada penelitian ini, faktor yang paling berperan terhadap terjadinya *coated tongue* di RSND belum dapat ditentukan, hal ini disebabkan karena tidak signifikannya hasil analisis pengaruh predisposisi

(variabel xerostomia dan menyikat lidah) secara parsial. Hasil yang tidak signifikan ini dapat disebabkan akibat adanya multikolinearitas.

Adapun saran yang dapat diberikan yaitu diharapkan tenaga kesehatan dapat bekerjasama untuk memberikan edukasi tentang kesehatan rongga mulut khususnya tentang lidah, karena dengan kondisi rongga mulut yang baik, maka kualitas hidup juga akan meningkat. Untuk peneliti selanjutnya diharapkan melakukan penelitian mengenai faktor lain yang dapat memicu terjadinya kondisi *coated tongue* seperti kebersihan rongga mulut dan kondisi gigi geligi. Penggunaan jumlah sampel yang lebih besar disarankan untuk menghindari risiko terjadinya multikolinearitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Pudjiastuti SS, Utomo B. Fisioterapi pada Lansia. Maulany T, editor. Jakarta: EGC. Jakarta: EGC; 2003. 2 p.
- Nur'aeny N, Sari KI. Profil lesi mulut pada kelompok lanjut usia di Panti Sosial Tresna Wreda Senjarawi Bandung. *Maj Kedokt Gigi Indones*. 2016;2(2):74.
- Widayagdo A, Nugroho C. Kondisi Rongga Mulut pada Lansia Kabupaten Brebes. *J Indones Oral Heal*. 2017;21(1):9-16.
- El Toum S, Cassia A, Bouchi N, Kassab I. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions by Sex and Age Categories: A Retrospective Study of Patients Attending Lebanese School of Dentistry. *Int J Dent*. 2018;2018:5-7.
- Danser MM, Mantilla Go' mez SV der WG. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *Int J Dent Hyg*. 2003;1:151-8.
- Van Tornout M, Dadamio J, Coucke W, Quirynen M. Tongue coating: Related factors. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):180-5.
- Ogami K, Ueda T, Ryu M, Tajima S, Sakurai K. Evaluation of Factors Associated with Tongue Coating Status in Elderly with Care Needs. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2018;59:163-9.
- Hamid H, Aulia R, Samad R. Efektivitas penggunaan tongue scraper terhadap penurunan indeks tongue coating dan jumlah koloni bakteri anaerob lidah. *Dentofasial*. 2011;10(1):32-5.
- Singh MKAD, Lubis WH. Hubungan Kebiasaan Merokok Dengan Terjadinya Coated Tongue Pada Pegawai non-akademik (The Relationship between Smoking Habit and The Occurrence of Coated Tongue in Non-Academic Personnel of Universitas. *Dent E-Journal*. 2013;2(1):32-8.
- Kumar P, Mastan KMK, Chowdhary R, Shanmugam K. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(2):215-21.
- Han G, Park J-W, Ko S-J, Kim J, Son J, Jang S, et al. [Study on tongue coating patterns of the xerostomia in the elderly patients]. *J Soc Korean Med Diagnostics*. 2013;17(3):189-202.
- Anggina ND, Tanzila RA, Salim NK. Penyuluhan Peningkatan Kesehatan Gigi dan Mulut Sebagai Upaya Pencegahan Gigi Berlubang Pada Anak. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat* 2020;3(2)
- Shimizu T, Ueda T, Sakurai K. New method for evaluation of tongue-coating status. *J Oral Rehabil*. 2007;34(6):442-7.
- Omor RA, Arabeyat MA, Hiasat AN, Ajarmeh MS, Fanas HHA. Prevalence and Factors Related to Tongue Coating among a Sample of Jordanian Royal Medical Services Dental Outpatients. *JRSM*
- Avcu N, Kanli A. The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients. *Oral Dis*. 2003;9(4):188-95.
- Persentase Penduduk Yang Merokok Menurut Kelompok Umur Di Provinsi Jawa Tengah [Internet]. Badan Pusat Statistik Jawa Tengah. 2019 [cited 2021 May 4].
- Oktarita, I., Idriandari A. MPW. Faktor-faktor Yang Berhubungan dengan Motivasi Berhenti Merokok pada Sopir Angkutan Umum. *J Keperawatan Sriwij*. 2017;4(1):14-25.
- Felix DH, Luker J, Scully C. Oral medicine: 4. Dry mouth and disorders of salivation. *Dent Update*. 2012;39(10):738-43.
- Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SOP. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(1):96-104.
- Su CY, Shigeishi H, Nishimura R, Ohta K, Sugiyama M. Detection of oral bacteria on the tongue dorsum using PCR amplification of 16S ribosomal RNA and its association with systemic disease in middle-aged and elderly patients. *Biomed Reports*. 2019;10(1):70-6.
- Buranarom N, Komin O, Matangkasombut O. Hyposalivation, oral health, and Candida colonization in independent dentate elders. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(11 November):1-18.
- Santaella NG, Maciel AP, Simpione G, Santos PS da S. Halitosis, reduced salivary flow and the quality of life in pre-kidney transplantation patients. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(11):e1045-9.
- Sangeetha Priya P, Aravindha Babu N, Masthan KMK, Malathi L. Oral complications and lesions associated with hyposalivation and dry mouth. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(3):1771-5.
- Sari FC. Hubungan antara kemampuan fungsi kunyah dengan coated tongue pada individu lansia. *FKG UGM*; 2014.
- Christy J, Bancin LJ. Status Gizi Lansia. Indonesia: Deepublish; 2020. 18 p.
- Quirynen M, Avontroodt P, Soers C, Zhao H, Pauwels M, Van Steenberghe D. Impact of tongue cleansers on microbial load and taste. *J Clin Periodontol*. 2004;31(7):506-10.
- Dwivedi V, Torwane NA, Tyagi S, Maran S. Effectiveness of various tongue cleaning aids in the reduction of tongue coating and bacterial load: A comparative clinical study. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(4):444-8.
- Van der Sleen MI, Slot DE, Van Trijffel E, Winkel EG, Van der Weijden GA. Effectiveness of mechanical tongue cleaning on breath odour and tongue coating: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2010;8(4):258-68.
- Pratisto A. Masalah statistik & Rancangan Percobaan dengan SPSS 12. 2nd ed. PT Elex Media Komputindo; 2005. 156 p.



Original Article

Efek Penambahan Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* terhadap Keseimbangan Fungsional Lansia yang Mendapat Latihan Keseimbangan

Debora Olivia Gunawan, Lanny Indriastuti, Rahmi Isma

Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.670>

Diajukan: 03 November 2021
Diterima: 25 Agustus 2022

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik
dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:

Debora Olivia Gunawan
Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang
Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:

debora.olivia.90@gmail.com

Latar belakang : Proses penuaan akan menyebabkan perubahan anatomik maupun penurunan fungsi dari berbagai sistem organ. Pada penuaan terjadi gangguan keseimbangan yang dapat menyebabkan jatuh yang diakibatkan oleh adanya penurunan fungsi pada sistem sensorik maupun motorik. Latihan keseimbangan direkomendasikan untuk meningkatkan keseimbangan lansia dan mencegah timbulnya jatuh. Penelitian ini dilakukan di Paguyuban Lansia Melati 7 Karangasem, Laweyan, Surakarta. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah penambahan latihan penguatan dengan *Resistance Band* dapat meningkatkan keseimbangan fungsional lansia yang mendapat latihan keseimbangan.

Metode : Metode penelitian ini adalah quasi eksperimental Populasi adalah lansia sehat. 24 subjek lansia yang memenuhi kriteria penelitian dibagi secara acak dengan undian menjadi kelompok Latihan keseimbangan (n=12) dan kelompok Latihan keseimbangan + *Resistance Band* (n=12). Kedua kelompok mendapatkan latihan tiga kali seminggu selama lima minggu. Keseimbangan diukur sebelum dan setelah intervensi dengan menggunakan *Berg Balance Scale* (BBS). Inform konsen diberikan pada tanggal 11 September 2020.

Hasil : Terdapat penambahan skor BBS sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok Latihan keseimbangan ($p=0,047$), dan pada kelompok Latihan keseimbangan + *Resistance Band* ($p=0,016$). Perbandingan antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada rerata peningkatan skor BBS ($p=0,882$), namun terdapat peningkatan skor BBS yang lebih tinggi pada kelompok Latihan keseimbangan + *Resistance Band*.

Simpulan : Penambahan latihan penguatan dengan *Resistance Band* pada latihan keseimbangan tidak berpengaruh secara statistik terhadap peningkatan keseimbangan fungsional lansia.

Kata kunci : Keseimbangan fungsional, lansia, latihan keseimbangan, latihan penguatan, *resistance band*

The Additional Effect of Strengthening Exercise with Resistance Band on Functional Balance in Elderly

Abstract

Background : The aging process will cause anatomic changes and decreased function of various organ systems. There is a balance disorder in aging process that can cause falls due to decreased function of the sensory and motor system. Balance exercise is recommended to improve balance in elderly and to prevent fall. This study is done at Paguyuban Lansia Melati 7 Karangasem, Laweyan, Surakarta. This study aims to know that additional strengthening exercise with resistance band can improve functional balance on elderly who get balance exercise.

Methods : Method of this study is quasi experimental. Population is healthy elderly. Population is healthy elderly. 24 subjects who met the study criteria were randomly divided by lottery into the Balance exercise group (n = 12) and the Balance exercise + Resistance Band group (n = 12). Both groups got three times training per week for five weeks. Balance was measured before and after the intervention using the Berg Balance Scale (BBS). Informed consent is given on September 11th, 2020.

Results : There was an increase in the BBS score before and after treatment in the Balance exercise group ($p = 0.047$), and in the Balance exercise + Resistance Band group ($p = 0.016$). Comparison between groups show no significant difference in the mean increase of BBS scores ($p = 0.882$), but there was a higher increase in BBS scores in the Balance exercise + Resistance Band group.

Conclusion : The addition of strengthening exercise using Resistance Band has no statistical effect on improving functional balance in the elderly who takes balance exercise.

Keywords : Functional Balance, elderly, strengthening exercise, resistance band, balance exercise.

PENDAHULUAN

Badan Pusat Statistik (BPS) melaporkan adanya penambahan usia harapan hidup di Indonesia yaitu 64,5 tahun pada tahun 2000 (7,18%) menjadi 69,65 tahun pada tahun 2011 (7,58%).^{1,2} Persentase lansia di Indonesia tahun 2020 telah mencapai 9,78% dari keseluruhan penduduk. Jumlah lansia di Jawa Tengah mencapai 4,4 juta jiwa atau 12,15% dari total penduduk pada September 2020. Menurut data proyeksi penduduk, pada tahun 2017 terdapat 23,66 juta jiwa penduduk lansia di Indonesia (9,03%); 27,08 juta jiwa pada tahun 2020; 33,69 juta jiwa pada tahun 2025; 40,95 juta jiwa pada tahun 2030 dan 48,19 juta jiwa pada tahun 2035.³

Menurut Kementerian Kesehatan (Kemenkes), lansia adalah seorang perempuan atau laki-laki yang berusia 60 tahun atau lebih, baik yang secara fisik berkemampuan (potensial) maupun karena suatu hal, tidak lagi berperan secara aktif dalam pembangunan (tidak potensial).³ Proses menua atau "aging" adalah suatu proses perubahan dewasa muda sehat menjadi dewasa tua yang mengalami penurunan fisiologi sehingga mengakibatkan peningkatan risiko sakit dan kematian secara progresif. Proses menua merupakan suatu proses normal dan tidak selalu menyebabkan gangguan fungsi organ atau penyakit.⁴

Peningkatan usia menyebabkan beberapa perubahan pada lansia yaitu perubahan pada sistem saraf, sistem muskuloskeletal, sistem kardiorespirasi, pencernaan dan metabolisme, sistem reproduksi, sistem indra dan sistem perkemihan.⁵ Perubahan fisiologis pada sistem muskuloskeletal yaitu adanya berkurangnya fleksibilitas dan elastisitas, penurunan lingkup gerak

sendi, penurunan massa dan kekuatan otot sebesar 1–2% per tahun setelah usia 50 tahun, yang ditandai dengan penurunan kontraksi sehingga mengakibatkan kelemahan otot. Kelemahan otot membuat lansia tidak dapat melakukan aktifitas kehidupan sehari-hari sehingga menjadi tidak mandiri.^{6–8}

Masalah lain yang ditakutkan pada lansia yaitu kejadian jatuh. Berdasarkan data yang diperoleh dari survei *Behavioral Risk Factor Surveillance System* dan dianalisis oleh *The Centers for Disease Control and Prevention*, pada tahun 2014, sekitar 28,7% lansia dilaporkan jatuh setidaknya terjadi sekali dalam setahun, yang hasilnya diperkirakan 29 juta jatuh dan 7 juta cedera akibat jatuh di Amerika Serikat.⁹ Faktor risiko jatuh yang paling sering terjadi pada lansia yaitu penurunan kekuatan otot. Meta-analisis terbaru mengamati bahwa tiga kali lipat risiko jatuh berulang pada seseorang yang mengalami kelemahan ekstremitas bawah.^{9,10}

Penyebab jatuh yang lain adalah karena adanya gangguan keseimbangan pada lansia. Penurunan keseimbangan dikarenakan melemahnya otot, gerakan yang lambat, penurunan fleksibilitas, lingkup gerak sendi, koordinasi dan proprioseptif. Perubahan pada sistem sensoris (visual, vestibular, somatosensoris) mengakibatkan gangguan kontrol postur dan aktifitas fungsional. Perubahan kontrol postur pada proses penuaan secara langsung mengganggu keseimbangan dan meningkatkan simpangan tubuh pada lansia.^{11,12} *Berg Balance Scale* (BBS) adalah *gold* standar pengukuran fungsi keseimbangan pada orang dewasa atau lansia dengan menilai performa dalam melakukan tugas fungsional.^{13,14}

Menurut Ceranski (2006) dalam Efendi (2008),

latihan keseimbangan (*balance exercise*) adalah salah satu latihan yang direkomendasikan untuk meningkatkan keseimbangan tubuh lansia dengan aktivitas fisik yang dilakukan untuk menambah kestabilan tubuh dengan menaikkan kekuatan otot ekstremitas bawah. Latihan keseimbangan yang dilakukan 3 kali dalam seminggu selama 5 minggu adalah frekuensi optimal yang dapat meningkatkan keseimbangan postural lansia serta mencegah kejadian jatuh.¹⁵ Latihan keseimbangan tidak memiliki unsur pemberian beban eksternal, oleh karena itu peneliti ingin mengetahui efek penambahan beban melalui latihan penguatan dengan *resistance band* (*Resistance band*), terhadap kekuatan otot ekstremitas bawah yang dapat mempengaruhi peningkatan keseimbangan.

Jenis latihan *resistance band* sebagai bentuk pembebanan dapat meningkatkan kekuatan otot dan mengaktifasi sistem sensomotorik melalui rangsangan perifer, koordinasi otot, dan adaptasi *neuromuscular*. Beberapa studi melaporkan bahwa latihan penguatan menggunakan *resistance band* pada ekstremitas bawah yang melibatkan regio *hip knee*, dan *ankle* dapat meningkatkan keseimbangan (Yu *et al.*, 2013) dan menurunkan risiko jatuh (Kwak *et al.*, 2016).¹⁶⁻¹⁸ Latihan ini mudah dilakukan dan dapat menjadi alternatif latihan secara mandiri bagi lansia di rumah. Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti dan mengkaji lebih dalam tentang "Bagaimanakah Efek Penambahan Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* terhadap Keseimbangan Fungsional Lansia yang Mendapat Latihan Keseimbangan". Penelitian ini akan dilakukan di Paguyuban Lansia Melati 7, Karangasem, Laweyan, Surakarta.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian quasi eksperimental dengan *pre and post test with controlled group design*. Penelitian ini diadakan di Paguyuban Lansia Melati 7, Karangasem, Laweyan, Surakarta pada bulan September 2020. Populasi penelitian ini yaitu lansia sehat. Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel, subjek penelitian minimal untuk masing-masing kelompok adalah 12 orang, dan untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, subjek penelitian untuk masing-masing kelompok ditambah menjadi 15 orang per kelompok, sehingga total subjek penelitian adalah 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi, dan berkenan menandatangani *informed consent*. *Informed consent* diberikan kepada responden pada tanggal 11 September 2020. Kelompok dibagi menjadi 2 dengan menggunakan undian menjadi kelompok intervensi dan kelompok kontrol, dengan jumlah subjek 15 orang dalam setiap kelompok.

Kriteria inklusi yaitu Lansia yang tinggal di

Karangasem, Laweyan, Surakarta berusia 60-70 tahun, mampu melakukan aktifitas kehidupan sehari-hari mandiri, memiliki skor BBS 41-52 (gangguan keseimbangan dengan resiko jatuh rendah), bersedia dan setuju diikutkan dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*, mampu mengikuti instruksi (MOCA INA ≥ 26), Indeks Massa Tubuh (IMT) normal (18.5-22.9 kg/m²) menurut Asia Pasifik dan tidak terdapat nyeri lutut. Kriteria eksklusi adalah gangguan visual dan auditori tidak terkoreksi yang mengakibatkan tidak bisa mengikuti instruksi (katarak, tuli), gangguan visuospatial, gangguan proprioseptif, neuropati perifer, gangguan vestibuler, gangguan muskuloskeletal ekstremitas bawah (amputasi, deformitas, kontraktur sendi, fraktur ≤ 6 bulan, radang sendi akut), riwayat kelemahan anggota gerak akibat lesi saraf neuromuskuler (stroke, parkinson, *Spinal Cord Injury*, *drop foot*), sedang menjalani latihan keseimbangan, latihan kekuatan ekstremitas bawah lainnya, tekanan darah saat istirahat $<100/80$ mmHg atau $>180/110$ mmHg, sedang mendapat terapi obat antihipertensi (α -blocker, beta bloker, adrenolitik sentral), antipsikotik, antidepresan, benzodiazepin, pilocarpine, gangguan depresi GDS (*Geriatric Depression Scale*) ≥ 9 .

Kelompok intervensi diberikan tambahan latihan penguatan menggunakan *Resistance Band* dengan frekuensi 3 kali seminggu selama 5 minggu (warna kuning pada 3 minggu pertama, dilanjutkan dengan warna merah pada 2 minggu selanjutnya) dengan peregangan 50%. Prosedur latihan penguatan adalah sebagai berikut: *hip* fleksi 10 kali dalam 3 menit, *hip* ekstensi 10 kali dalam 3 menit, *hip* adduksi 10 kali dalam 3 menit, istirahat selama 2 menit, *hip* abduksi 10 kali dalam 3 menit, *knee* fleksi 10 kali dalam 3 menit, *knee* ekstensi 10 kali dalam 3 menit, istirahat selama 2 menit, *ankle* fleksi 10 kali dalam 3 menit, *ankle* ekstensi 10 kali dalam 3 menit, istirahat selama 2 menit. Kelompok kontrol hanya mendapatkan latihan keseimbangan 3 kali per minggu.

Sebelum intervensi diberikan pemanasan selama 10 menit, dan setelah intervensi diberikan pendinginan selama 10 menit. Skor BBS dinilai sebelum dan sesudah intervensi. Subjek yang latihan kurang dari 13 kali, absen selama 2 kali berturut-turut dan meninggal dunia saat penelitian dilakukan dianggap *drop-out*.

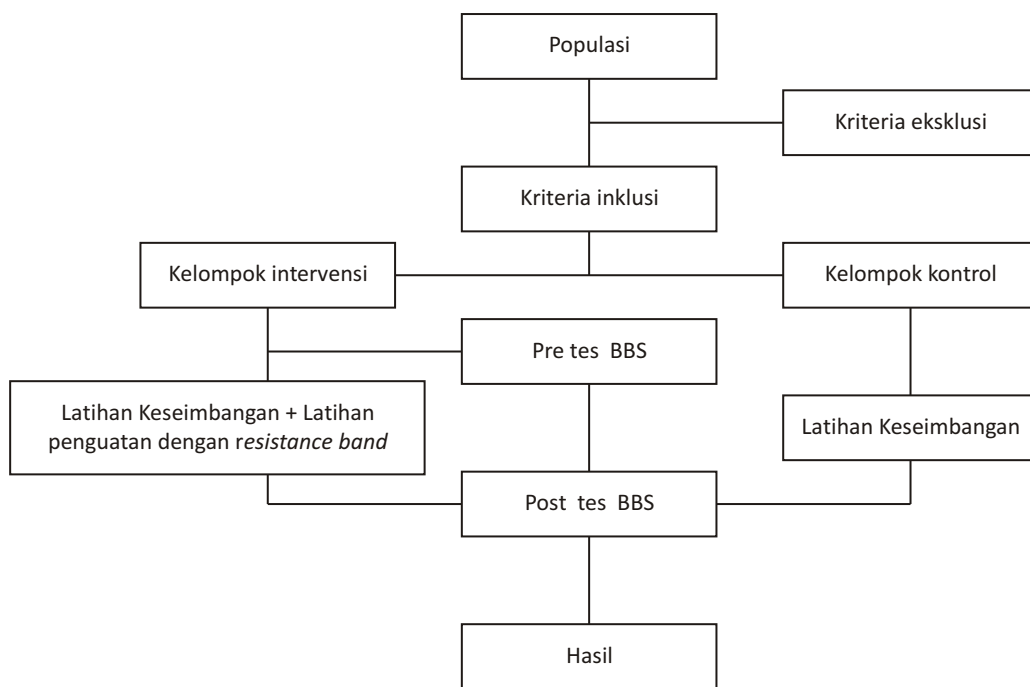
Data karakteristik subjek penelitian dianalisis menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Sebelum dilakukan uji hipotesis, dilakukan normalitas distribusi menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Pada data yang terdistribusi normal dilakukan uji hipotesis menggunakan uji *t* tidak berpasangan (*independent t test*). Pada data yang terdistribusi tidak normal dilakukan uji *Mann Whitney*. Perbedaan sebelum dan sesudah intervensi menggunakan uji *t* berpasangan (*paired t test*). Semua data diolah dengan menggunakan perangkat

Isunak SPSS® 25. Penelitian ini dianggap bermakna jika diperoleh 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 185/EC/KEPK/FK-UNDIP/VIII/2020.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian digambarkan pada Tabel 1 dan terlihat bahwa kedua kelompok homogen dan tidak didapatkan perbedaan bermakna pada awal sebelum intervensi antara kelompok kontrol dan intervensi untuk usia ($p = 0,427$), jenis kelamin ($p = 1,000$), BMI ($p = 0,751$). Tekanan darah sistolik dan diastolik pada



Gambar 1. Alur Penelitian

TABEL 1
Karakteristik Subjek Penelitian

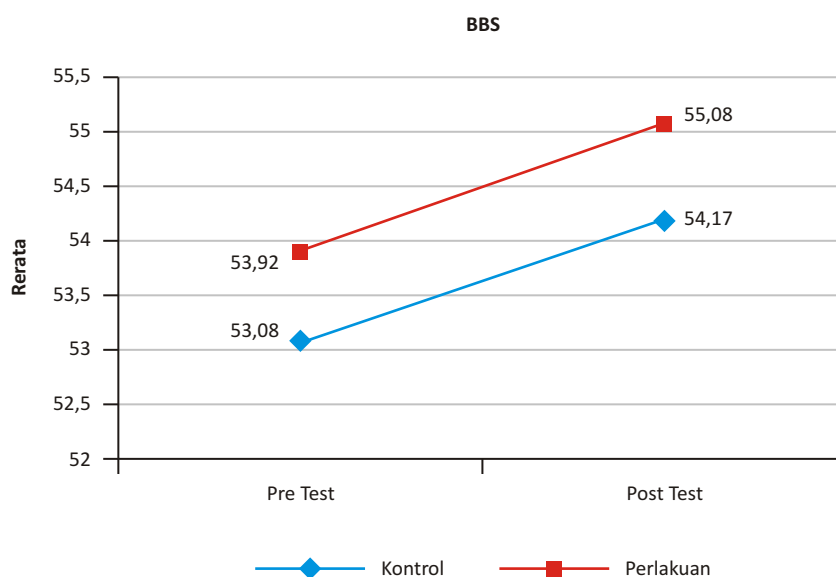
Variabel	Kelompok		p
	Kontrol	Intervensi	
Usia	64,83 ± 5,37	66,67 ± 5,71	0,427 [§]
Jenis kelamin	Laki-laki	1 (8,3%)	1,000 [¥]
	Perempuan	11 (91,7%)	
IMT	21,85 ± 0,99	21,86 ± 1,24	0,751 [‡]
TDS	121,67 ± 10,30	123,33 ± 6,51	0,624 [‡]
TDD	75,83 ± 6,69	80,00 ± 7,39	0,158 [‡]
FES	11,08 ± 1,98	10,42 ± 0,79	0,733 [‡]
TUG	11,50 ± 1,31	11,25 ± 0,75	0,583 [‡]

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); § Independent t; ¥ Chi-Square IMT: Indeks Massa tubuh; TDS: Tekanan Darah Sistolik; TDD: Tekanan Darah Diastolik; FES: Fall Efficacy Scale; TUG: Time Up and Go Test

TABEL 2
Perbandingan skor BBS antara kelompok intervensi dan kontrol

BBS	Kelompok		p
	Kontrol	Intervensi	
Pre test	53,08 ± 1,78	53,92 ± 1,44	0,190 [‡]
Post test	54,17 ± 1,47	55,08 ± 0,79	0,105 [‡]
p	0,047 ^{¶*}	0,016 ^{**}	
Selisih	1,08 ± 1,68	1,17 ± 1,34	0,882 [‡]

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); § *Independent t*; ‡ *Mann Whitney*; ¶ *Paired t*; † *Wilcoxon*



Gambar 2. Nilai delta (perubahan rerata) skor BBS pada kelompok intervensi Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* dan kelompok kontrol

kelompok intervensi dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,624$ dan $p= 0,158$. Rasa takut jatuh yang diukur dengan *Falls Efficacy Scale* (FES) tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,733$. Distribusi *Time Up and Go* (TUG) antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna dengan nilai $p=0,583$.

Skor BBS I pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol ditampilkan pada tabel 2. Skor BBS I antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,190$). Skor BBS I dan II pada kelompok intervensi ditampilkan pada tabel 2. Data menunjukkan bahwa pada kelompok intervensi didapatkan nilai skor BBS II yang mengalami peningkatan dibandingkan skor BBS I. Berdasarkan uji statistik, terdapat perbedaan bermakna antara skor BBS I dan BBS II ($p = 0,016$). Hal ini menunjukkan bahwa terjadi perbaikan keseimbangan fungsional pada individu lanjut

usia sehat dengan pemberian Latihan Penguatan dengan *Resistance Band*.

Data pada tabel 2 pada kelompok kontrol menunjukkan bahwa skor BBS II mengalami peningkatan pula dibandingkan skor BBS I, namun peningkatan yang ditemukan tidak setinggi nilai yang ditemukan pada kelompok intervensi. Berdasarkan uji statistik, juga terdapat perbedaan yang bermakna antara skor BBS I (*pre test*) dan BBS II (*post test*) dengan $p=0,047$. Hal ini menunjukkan tetap terjadi perbaikan keseimbangan fungsional signifikan pada kelompok kontrol.

Nilai delta (perubahan rerata) skor BBS pada kelompok intervensi Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* dan kelompok kontrol ditampilkan pada tabel 2. Data menunjukkan bahwa nilai delta (perubahan rerata) skor BBS sebelum intervensi dan akhir minggu ke-5 pada kelompok intervensi lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Berdasarkan uji statistik, tidak

terdapat perbedaan bermakna perubahan rerata skor BBS ($p = 0,882$) antara kedua kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa Latihan Penguatan dengan *Resistance Band* tidak dapat meningkatkan keseimbangan fungsional yang diukur dengan BBS dibandingkan dengan kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data karakteristik subjek penelitian pada Tabel 1, terlihat bahwa karakteristik subjek penelitian pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian pada kedua kelompok adalah homogen, sehingga tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

Rerata umur peserta kedua kelompok pada penelitian adalah berkisar 65 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan keseluruhannya merupakan anggota aktif Paguyuban Lansia Melati 7, Laweyan, Surakarta. Proporsi jenis kelamin peserta penelitian yang menunjukkan kecenderungan lebih banyak perempuan daripada laki-laki, dimana didapat sebesar 91,7% baik pada kelompok intervensi maupun pada kelompok kontrol adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan data dari Kementerian Kesehatan RI tentang gambaran kesehatan lanjut usia di Indonesia yang menyebutkan bahwa angka harapan hidup perempuan lebih tinggi daripada laki-laki, atau mungkin dapat pula disebabkan oleh karena persentase penduduk lansia laki-laki yang bekerja (61,47%) lebih tinggi dibandingkan lansia perempuan (31,39%), sehingga angka partisipasi wanita lebih tinggi di penelitian ini.³

Pada kelompok kontrol yang mendapat latihan keseimbangan didapatkan peningkatan keseimbangan fungsional yang signifikan setelah 5 minggu latihan. Latihan ini terdiri dari gerakan mata dan gerakan kepala yang dapat memstimulus fungsi visual dan vestibular, sehingga memberikan informasi tentang posisi tubuh terhadap kondisi lingkungan sekitar. Latihan keseimbangan juga menimbulkan kontraksi otot pada lansia yang dapat mengakibatkan peningkatan serat otot, komponen sistem metabolisme fosfagen, termasuk ATP dan fosofokreatin yang dapat menambah kekuatan otot pada lansia sehingga terjadi peningkatan keseimbangan.

Pada kelompok perlakuan yang mendapat tambahan *resistance band* selain latihan keseimbangan didapatkan peningkatan keseimbangan fungsional yang signifikan setelah 5 minggu. Latihan penguatan akan meningkatkan aktifitas *recruitment motor unit* yang akan meningkatkan kekuatan otot sehingga meningkatkan keseimbangan. Latihan ini juga mengaktifasi golgi tendon organ dan *muscle spindle*^{19,20} sehingga akan terjadi perbaikan koordinasi serabut ekstrasfusul dan intrafusul dengan saraf aferen yang ada di *muscle spindle* sehingga terbentuklah proprioseptif yang baik. Kondisi

proprioseptif yang baik akan memberikan informasi mengenai posisi tubuh terhadap kondisi lingkungan sekitarnya (eksternal) dan posisi antara segmen tubuh (internal), yang diterima oleh serebelum dan akan digunakan tubuh untuk mempertahankan keseimbangan.²¹

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan rerata skor BBS pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi di akhir penelitian namun setelah dilakukan analisis antar kelompok, didapatkan bahwa peningkatan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi tidak berbeda secara signifikan, sehingga penambahan *Resistance Band* dinilai tidak mempengaruhi keseimbangan secara statistik.

Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian yang diadakan oleh Windi dimana mereka mengadakan percobaan terhadap 20 lansia sehat yang membandingkan *resisted exercise* menggunakan *theraband* dengan *tandem gait exercise*, dan dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa *theraband* tidak efektif untuk meningkatkan keseimbangan fungsional.²²

Hasil yang serupa juga didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Wahyuni yang membandingkan pemberian *balance exercise* dan *resistance band exercise* terhadap keseimbangan dinamis pada 16 orang atlet taekwondo. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan peningkatan keseimbangan yang bermakna antara kedua grup.²³

Pada kelompok kontrol, terdapat 3 peserta (25%) yang mengalami peningkatan keseimbangan fungsional menjadi normal (BBS=56). Sedangkan pada kelompok intervensi, terdapat 6 peserta (50%) yang mengalami peningkatan keseimbangan fungsional menjadi normal (BBS=56). Hal ini menunjukkan bahwa secara klinis, penambahan latihan penguatan dengan *Resistance Band* memiliki manfaat yang lebih besar daripada hanya pemberian latihan keseimbangan saja.

Pada studi ini, peserta penelitian yang dilibatkan adalah yang memiliki gangguan keseimbangan ringan (BBS= 41-56) dan masih dapat melakukan aktifitas sehari-hari secara mandiri. Hal ini dapat menjadi salah satu pertimbangan bahwa pemberian *resistance band* tidak cukup optimal dalam meningkatkan keseimbangan fungsional. Hal tersebut sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Scheicer, dkk. yang memberikan input sensoris tambahan terhadap keseimbangan statis dan mobilitas pada 40 lansia wanita. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa input sensoris tambahan yang diberikan dapat meningkatkan keseimbangan statis dan mobilitas pada grup yang sering terjatuh. Namun, tidak terdapat perubahan mobilitas dan ayunan tubuh yang signifikan pada grup yang tidak sering terjatuh. Individu tersebut mungkin hanya memiliki sedikit defisit proprioseptif oleh karena itu penambahan informasi sensorik yang diberikan tidak memiliki efek menguntungkan pada keseimbangan grup ini.

Jenis latihan yang diberikan pada studi ini adalah latihan mandiri di rumah (*home programme*) yang disupervisi oleh peneliti melalui *video call* dan buku harian. Sebuah studi yang dilakukan oleh Cyarto, dkk membandingkan efek *home-based resistance and balance training*, *group-based RBT* dan *group-based walking* terhadap keseimbangan statis lansia. Studi ini menunjukkan bahwa pada kelompok *group-based RBT* terdapat peningkatan keseimbangan statis yang lebih besar daripada kelompok *home-based RBT*. Hal ini dapat menjadi pertimbangan bahwa pemberian *resistance band* secara *home-based* tidak cukup optimal dalam meningkatkan keseimbangan fungsional.²⁴

Penelitian ini memiliki berbagai keterbatasan, di antaranya adalah subjek dalam penelitian ini merupakan lansia sehat yang mampu berjalan tanpa alat bantu jalan dan dapat melakukan aktifitas sehari-hari secara mandiri. Hal ini mungkin dapat membuat hasil yang dicapai tidak optimal. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan kondisi sampel yang berbeda, misalnya pada lansia dengan gangguan keseimbangan sedang atau berat.

Penelitian ini juga dilakukan secara mandiri di rumah (*home programme*) yang disupervisi melalui *video call* dan buku harian. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara tatap muka agar supervisi bisa dilakukan secara langsung sehingga hasil yang dicapai lebih optimal. Penelitian selanjutnya juga diharapkan melibatkan jumlah sampel yang lebih besar agar mendapat hasil yang optimal.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan perubahan yang bermakna pada rerata skor *Berg Balance Scale* (BBS) pada kelompok intervensi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penambahan latihan penguatan menggunakan *resistance band* tidak berpengaruh terhadap peningkatan keseimbangan fungsional lansia secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Data & Informasi KKR. Gambaran Kesehatan Lanjut Usia di Indonesia. Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan. 201. I: 1-2.
2. Kementerian Koordinator Bidang Kesejahteraan Rakyat. Efektifitas Pelaksanaan UU no 13 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia dan Evaluasi RAN Lansia. 2008.
3. Kementerian Kesehatan RI, Gambaran Kesehatan Lanjut Usia di Indonesia. In. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2017.p.1-18.
4. Darmojo R. Boedhi. Teori Proses Menua. Dalam: Boedhi-Darmojo R, Martono H(ed). Buku Ajar Geriatri. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999; p.3-5
5. Glenn N Williams, Michael J Higgins, Lewek MD. Aging Skeletal Muscle: Physiologic Changes and the Effects of Training. J Phys Ther. 2002: 62-8.
6. Azizah, LM. Keperawatan Lanjut Usia. 2011.
7. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti MT dkk. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. New York: Mc Graw Hill. (ed).6.2009.
8. Kirkendall DT, Garret WE. The Effects of Aging and Training on Skeletal Muscle. The Arm J Sport Med. 2009; 26:4.
9. Trisan RC. Balance Problems and Fall Risks in The Elderly. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2017; 28: 727-37.
10. Shubert T.E., Evidence-based exercise prescription for balance and falls prevention: a current review of literature, Journal of Geriatrics of the American Physical Therapy Association, Vol 34 No 3, Chapel Hill, North Carolina, 2011.
11. Buckley J.P. Exercise Physiology in Special Populations. China: Elsevier, 2008; 6: 161-223
12. Milanovic Z, Pantelic S, Trajkovic N, Sporis G, Kostic R, James N. Age Related Decrease in Physical Activity and Functional Fitness Among Elderly Men and Women. 2013; 8: 549-56.
13. Wirawan R.P. et al., Asesmen & Prosedur Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi. PB Perdosri, 2012, 50-4, 79-85.
14. Berg K. Balance and its measure in the elderly: a review. Physiotherapy Canada. 1989; 41(5): 240-246.
15. Effendi, F. Latihan Keseimbangan Postural pada Lansia. <http://indonesiannursing.com/latihan-keseimbangan-postural-pada-lansia>. 2008.
16. Soe BD, Kim BJ, Singh K. The Comparison of Resistance and Balance Exercise on Balance and Fall Efficacy in Older Females. European Geriatric Medicine. 2012; 3: 312-6.
17. Wonjong Yu, Changsik An, Hyungkyu Kang. Effects of Resistance Exercise Using Resistance band on Balance of Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial. J. Phys. Ther. Sci. 2013; 25: 1471-3.
18. Kwak CJ, Kim YL, Lee SM. Effect of Resistance Band Resistance Exercise on Balance, Mobility and Gait Function, Flexibility and Fall Efficacy in Elderly People. The Journal of Physical Therapy Science. 2016; 28: 3189-96.
19. Soe BD, Kim BJ, Singh K. The Comparison of Resistance and Balance Exercise on Balance and Fall Efficacy in Older Females. European Geriatric Medicine. 2012; 3: 312-6.
20. Brown LE. Strength Training. US: Human Kinetic. 2007: 1.
21. Swandari NML, Nurmawan PS, Sundari LPR. Pelatihan Proprioseptif Efektif dalam Meningkatkan Keseimbangan Dinamis pada Pemain Sepak Bola dengan Functional Ankle Instability di SSB Pegok. Denpasar: Universitas Udayana. 2015.
22. Windi I. Perbedaan Pengaruh Tandem Gait Exercise dengan Resisted Exercise Menggunakan Theraband Terhadap Keseimbangan pada Lansia. Yogyakarta: Universitas Aisyiyah Yogyakarta. 2017.
23. Wahyuni S. Perbedaan Pengaruh Pemberian Balance Strategy Exercise dan Resistance Band Exercise Terhadap Peningkatan Keseimbangan Dinamis pada Atlet Taekwondo. Yogyakarta: Universitas Aisyiyah Yogyakarta. 2018.
24. Cyarto EV, Brown WJ, Marshall AL, Trost W. Comparative Effects of Home and Group- Based-Exercise on Balance Confidence and Balance Ability in Older Adults: Cluster Randomized Trial. Gerontology. 2008; 54: 272-280.



Original Article

Correlation Between Body Mass Index, Gender, and Age with Cholelithiasis

Fatimah Al Atsariyah¹, Bernardus Parish Budiono²,
Endang Mahati³, Dwi Lestari Partiningrum⁴

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Department of Digestive Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.771>

Accepted : July 13th, 2022

Approved : September 1st, 2022

Author Affiliation :

Faculty of Medicine, Diponegoro University
Semarang, Indonesia

Author Correspondence :

Fatimah Al Atsariyah
Prof. H. Soedarto, SH. Street, Tembalang,
Semarang, Central Java,
Indonesia, 50275

Email Address :

fatimahalatsariyah@gmail.com

Background : Gallstones are formed due to deposit or hypersaturation of one or more of the bile components, namely cholesterol, bilirubin, bile salts, calcium, protein, fatty acids, and phospholipids. BMI, gender, and age are the factors that can trigger the formation of gallstones. In Indonesia, cholelithiasis cases have received less attention because they are often asymptomatic, making it difficult to detect and often misdiagnosed, resulting in a lack of official publication about the incidence of gallstones in Indonesia. This study was aimed to determine the correlation between BMI, Gender, and Age with cholelithiasis in Dr. Kariadi Hospital.

Methods : This was an observational study using cross-sectional design. Data were taken from medical records of patients in Digestive Surgery Department Dr. Kariadi Hospital from January 2018 until March 2020. A total of 100 patients were selected as subjects (50 patients with cholelithiasis and 50 patients without cholelithiasis). Pearson Chi-Square correlation was used for statistical analysis.

Results : Pearson Chi-Square test of BMI ($p = 0.001$) and Age ($p = 0.041$) was statistically significant for cholelithiasis risk ($p < 0.05$). While Gender ($p = 0.224$) was not statistically significant for cholelithiasis risk.

Conclusion : There was a significant correlation between BMI and Age with Cholelithiasis and there was no significant correlation between Gender with Cholelithiasis.

Keywords : Body Mass Index (BMI), Gender, Age, Cholelithiasis.

INTRODUCTION

Cholelithiasis is a gallstone disease found in the gallbladder or in the bile duct, or both.¹ Cholelithiasis is a precipitate of one or more components of bile, namely cholesterol, bilirubin, bile salts, calcium, protein, fatty acids, and phospholipids.²

In the United States, as many as 10–15% of the adult population suffer from gallstones. and approximately 5.5 million people have gallstones and more than 50,000 cholecystectomies are performed annually.³ In Asia the incidence of cholelithiasis ranges from 3% to 10%, based on the latest data obtained in Japan, the prevalence of cholelithiasis is around 3.2%, China 10.7%, North Indian 7.1% and Taiwan 5.0%.⁴ In Indonesia the prevalence of gallstones sufferers is not known with certainty, because there are not many official publications about the incidence rate of gallstones in Indonesia, but it is suspected that the incidence rate is not much different from other countries in Asia, most of the incidence of cholelithiasis in Asia are asymptomatic.¹

The risk factors for cholelithiasis are four F: female, fat, forty, fertile. The formation of cholelithiasis occurs from various complex interactions between genetics, environment, metabolism and risk factors.⁵ Currently cholelithiasis patients in Indonesia tend to increase due to lifestyle changes such as consuming fast food which can lead to obesity due to fat deposits and trigger cholelithiasis. But no exact number of galls stone incidence was published due to the lack of study on cholelithiasis in Semarang.⁶

The case of cholelithiasis in Indonesia has received less attention because it is often asymptomatic therefore, it is difficult to detect or misdiagnosis often occurs.¹ Due to the lack of study on cholelithiasis in Semarang, this study will be conducted at Dr. Kariadi Hospital to determine the correlation of several risk factors such as BMI, sex, and age to cholelithiasis in Dr. Kariadi Hospital as a referral hospital in Central Java.

METHODS

This study method was an analytic observational study with a cross-sectional design. Sampling in the study was carried out by consecutive sampling which met the inclusion and exclusion criteria of the study. Based on the calculation of the sample size, the number of samples needed for each group is 45 people. The sample in this study were 50 cholelithiasis patients and 50 non-cholelithiatic patients in the Digestive Surgery Department.

This study was conducted in August-September 2020 at the Medical Records Installation at Dr. Kariadi Hospital, Semarang. This study is a research within the scope of Digestive Surgery.

This study has been reviewed and approved by the

Health Research Ethics Commission (KEPK), Faculty of Medicine, Diponegoro University and has received permission from the education and training (Diklit) department of Dr. Kariadi Hospital, Semarang. To fulfill the principles of study ethics, the researcher maintains the confidentiality of patients as research subjects by not including the patient's identity.

The data collected in this study were secondary data. Secondary data were obtained from the medical records of patients at Dr. Kariadi Hospital, Semarang in the form of weight, height, age and sex of cholelithiasis and non-cholelithiasis patients in the Digestive Surgery Department for the period January 2018 – March 2020. Inclusion criteria was patients with a diagnosis of cholelithiasis with ICD code 10 K80.2 who undergo hospitalization, patients other than cholelithiasis in the Digestive Surgery department who undergo hospitalization, patients with a minimum age of 19 years and exclusion criteria are patients whose medical record data was incomplete and cholelithiasis patients with comorbidities such as cholecystitis, cholangitis, etc.

The independent variables of this study were BMI, sex, and age. The dependent variable of this study is cholelithiasis. Hypothesis testing was done using the chi square test. Data that did not meet the requirements of the chi square test were analyzed using Fisher's exact test. Determination of the results of the test using the p value. The p value is considered significant if $p < 0.05$ with the 95% confidence interval. If there are more than 2 independent variables which are significant $p < 0.05$, then the multivariate analysis is used with logistic regression test.

RESULTS

There were a total of 212 study subjects consisting of 102 cholelithiasis patients and 110 non-cholelithiasis patients. From the 102 cholelithiasis patients, 70 patients met the inclusion and exclusion criteria, 9 patients were excluded because of data incompleteness, and 23 patients were excluded because of the existence of comorbidities (cholecystitis and cholangitis). From the 110 patients without cholelithiasis, 50 patients met the inclusion and exclusion criteria, 21 patients under 19 years old were excluded and 39 patients were excluded because of data incompleteness. So that in this study, 50 cholelithiasis patient subjects were taken randomly from 70 patients who met the inclusion and exclusion criteria and 50 non-cholelithiatic patients who met the inclusion and exclusion criteria were taken. The selection of study subjects is shown in figure 1.

Subject Characteristics Data

The research subjects were cholelithiasis and not cholelithiasis patients in the Digestive Surgery department of Dr. Kariadi Hospital, Semarang with the

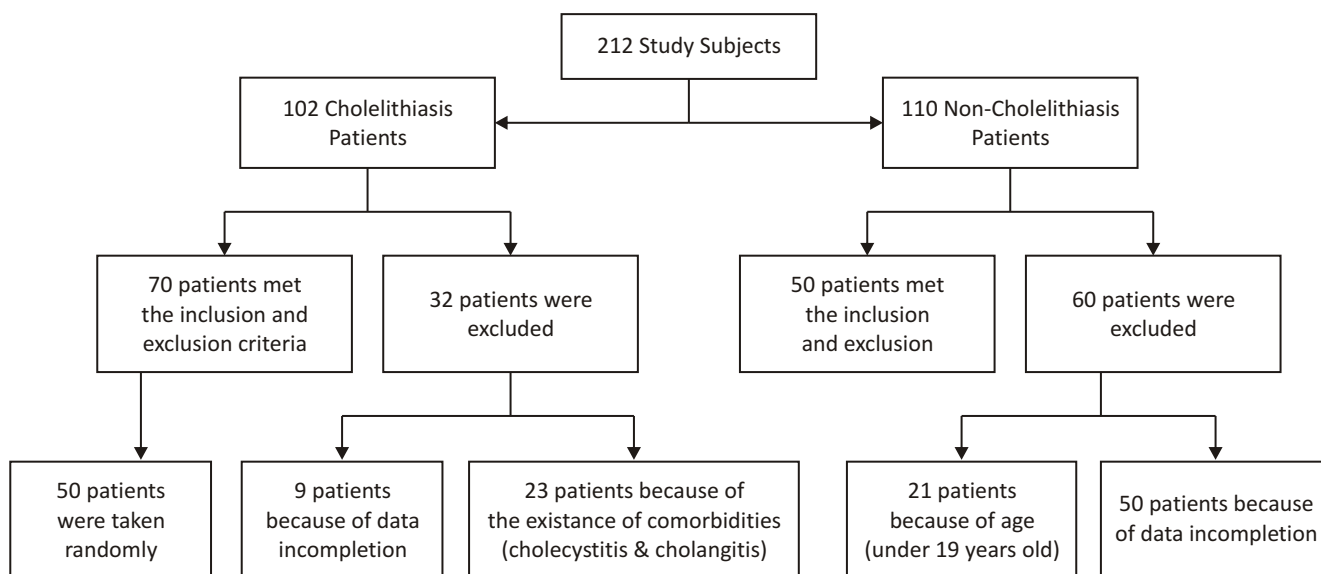


Figure 1. Selection of Study Subjects

TABLE 1
Data on the characteristic of research subjects

Variable		Mean ± SD n (%)	
Age (years)	All subjects	44.56 ± 15.51	
	Cholelithiasis	51.05 ± 13.84	
	Non-Cholelithiasis	39.09 ± 14.97	
Gender	Male	All Subjects	42 (42)
		Cholelithiasis	18 (36)
		Non-Cholelithiasis	24 (48)
	Female	All Subjects	58 (58)
		Cholelithiasis	32 (64)
		Non-Cholelithiasis	26 (52)
Weight (kg)	All Subjects	62.33 ± 13.34	
	Cholelithiasis	67.07 ± 14.12	
	Non-Cholelithiasis	57.59 ± 10.69	
Height (m)	All Subjects	1.60 ± 0.07	
	Cholelithiasis	1.59 ± 0.06	
	Non-Cholelithiasis	1.60 ± 0.07	
BMI (kg/m ²)	All Subjects	24.23 ± 4.32	
	Cholelithiasis	26.20 ± 4.39	
	Non-Cholelithiasis	21.80 ± 4.51	
Cholelithiasis	Yes	50 (50)	
	No	50 (50)	

TABLE 2
Chi-Square test result of BMI, Gender, and Age with Cholelithiasis

Variable		Cholelithiasis		Non-Cholelithiasis		p
		n	%	n	%	
BMI (kg/m ²)	Obesity (≥ 25,1)	27	54	11	22	0.001**
	Non-Obesity (< 25,1)	23	46	39	78	
Gender	Female	32	64	26	52	0.224#
	Male	18	36	24	48	
Age (years)	≥ 50	25	50	15	30	0.041**
	< 50	25	50	35	70	

#Pearson Chi-Square; *Significant

demographic and clinical characteristics of research subjects is shown in Table 1.

Hypothesis Testing

Pearson Chi-Square test between BMI and cholelithiasis was obtained $p = 0.001$ ($p < 0.05$), this indicates that there is a significant correlation between BMI and the incidence of cholelithiasis. The Pearson Chi-Square test between gender and cholelithiasis was obtained $p = 0.224$ ($p > 0.05$), this indicates that there was no significant correlation between gender and the incidence of cholelithiasis. Pearson Chi-Square test between age and cholelithiasis was obtained $p = 0.041$ ($p < 0.05$), this indicates that there is a significant correlation between age and the incidence of cholelithiasis.

DISCUSSION

Correlation Between BMI and Cholelithiasis

The results of data analysis between BMI and cholelithiasis using the Pearson Chi-Square correlation test showed that the patient's BMI had a significant effect or there was a significant correlation with cholelithiasis. In this study, the average BMI of cholelithiasis patients was 26.20 ± 4.39 kg/m² included in the category of light fat - heavy fat according to the classification of the Ministry of Health Indonesia and included in the category of Obesity I - Obesity II according to the WHO classification.⁷

The results of this study are consistent with previous studies conducted by Liu *et al.* In 2018, it was found that an increase in BMI, waist circumference, and waist to hip ratio (WtHR) were significantly associated with an increased risk of cholelithiasis ($p < 0.001$).⁸ Nurhikmah *et al.* in 2018 also stated that there was a correlation between an increase in BMI and the incidence of cholelithiasis ($p = 0.001$) where the results showed that the frequency of increase in BMI in cholelithiasis patients was higher than non-cholelithiasis patients.⁹

Study conducted by Kiani *et al.* in 2020 is also in accordance with this study, namely the average BMI of cholelithiasis patients was 27.576 ± 5.753 kg/m² ($p = 0.08$) where the formation of gallstones was significantly associated with high BMI.¹⁰

Obesity is associated with more lithogenic bile, which is bile that contains more cholesterol than the bile acids or phospholipid content can dissolve. Research shows that the hypersecretion of cholesterol by the liver into the bile in obese or obese people is due to upregulation of HMG-CoA reductase activity, but it is also caused by reduced production of bile acids and phospholipids so that bile is more lithogenic. Because the level of secretion of cholesterol into the bile exceeds other lipids secreted, cholesterol is supersaturated in the bile causing increased flux into the gallbladder muscle cells which interferes with normal gallbladder function leading to higher gallbladder volume and residual volume and gallbladder motility to be lower in obese or obese women.¹¹

In individuals who are obese and consume high-calorie foods, it can interfere with the emptying of the gallbladder, which causes the motility of the gallbladder to be inhibited, so that the amount of bile stored in the gallbladder increases, normally bile is flowed into the intestine, but because the motility of the gallbladder is disturbed so that deposition occurs.¹²

In obese people cholesterol levels increase which can support the formation of gallstones due to cholesterol super saturation and hypo motility in the gallbladder. Increased cholesterol levels result in an increase in the levels of the HMG CoA Reductase enzyme so that the amount of cholesterol uptake from the blood to the liver increases so that the amount of cholesterol secretion into the bile increases so that cholesterol super saturation occurs in the gallbladder. In addition, an increase in cholesterol levels also results in an increase in the release of Cholecystokinin hormone levels so that the stimulation of gallbladder contraction decreases, resulting in

gallbladder hypo motility.¹²

Correlation Between Gender and Cholelithiasis

The results of data analysis between sex and cholelithiasis using the Pearson Chi-Square correlation test showed that the patient's gender was not significant or there was no significant correlation with cholelithiasis.

Previous study conducted by Ansari-Moghaddam *et al* in 2016 found that women were 2.73 (95% CI; 1.34 – 5.56) times more likely to suffer from gallstones than men.¹³ Research conducted by Sueta *et al* in 2017, the results showed the correlation between sex and the incidence of gallstones, a significant correlation ($p = 0.001$) was obtained between female sex and the incidence of gallstones where the prevalence ratio value was 3.38, which means gender women are a potential risk for cholelithiasis, where women have a potential risk of suffering from gallstones 3 times greater than men.¹⁴ In addition, study by Hu *et al* in 2018 also shows a significant correlation between cholelithiasis and age / sex (OR = 0.517 for age > 55 vs < 45, and for sex $P = 0.011$).¹⁵

Study conducted by Figueiredo *et al* in 2017 found that parity is a significant risk factor in women. The risk for women who had given birth to 4 or more children was 14% higher than those with nulliparity (HR = 1.14; 95% CI = 1.05–1.23, p -trend = 0.0036) of developing cholelithiasis. Women who had their first child before age 20 were at a higher risk of developing cholelithiasis (HR = 1.10; 95% CI = 1.01–1.20) than those who had never had children. The use of postmenopausal hormones only estrogen increases the risk of cholelithiasis (HR = 1.09; 95% CI: 1.02–1.17). Postmenopausal use of estrogen and progesterone was not significant (HR = 1.06; 95% CI = 0.99–1.14).¹⁶

This study shows different results from previous studies because the population of cholelithiasis patients at Dr. Kariadi Hospital found that the average age of cholelithiasis patients was 51.05 ± 13.84 years consisting of 32 (64%) female patients and 18 (32%) male patients. Asian women have a faster menopause (42.1–49.5 years old) than European (50.1–52.8 years old), North American (50.5 – 51.4 years old), and Latin American (43.8 – 53 years old).¹⁷ Study in Indonesia, states that the average age of menopause for Indonesian women is 49.98 years.¹⁸ This shows that the average female cholelithiasis patient at Dr. Kariadi Hospital has menopause, where estrogen levels in the body is very low, even though estrogen and parity play an important role in the formation of gallstones so that in this study, the results showed that there was no correlation between sex and cholelithiasis.

Women have twice the risk of developing cholelithiasis than men. This is because the hormone estrogen is a derivative of cholesterol so that the increase in estrogen hormone increases the levels of the HMG CoA Reductase enzyme, which this enzyme has an effect on increasing the secretion of cholesterol into the gallbladder resulting in super saturation of cholesterol in the

gallbladder.¹⁷

Correlation Between Age and Cholelithiasis

The results of the data analysis between age and cholelithiasis using the Pearson Chi-Square correlation test showed that the patient's age had a significant effect or there was a significant relationship to Cholelithiasis. In this study, the average age of cholelithiasis patients was 51.05 ± 13.84 years, which was included in the category of Early Elderly – Late Elderly according to the classification of the Ministry of Health Indonesia.

This study is in accordance with several previous studies conducted by Sevinç *et al*. In 2016, it was found that the age distribution of cholelithiasis patients was at most over 65 years old and the age group under 20 years was the group least at risk for gallstone formation.¹⁹ This study also supported by Ansari-Moghaddam's study in 2016, the results showed that the risk of cholelithiasis was 2.60 times higher in people aged 45 years and over compared to people aged 30–44 years (Odds Ratio = 2.60, 95% CI; 1.22–5.55).¹³

People more than 40 years of age are more likely to develop cholelithiasis than those of younger ages. This is because with age the increased secretion of cholesterol by the liver into the bile increases and decreases the synthesis of bile acids so that bile becomes more lithogenic and gallstones rarely experience spontaneous dissolution. Gradually the ability of the tissue to repair itself or replace itself and maintain its normal structure and function so that it cannot withstand injuries and repair the damage suffered.²⁰

The amount of cholesterol in bile increases with age. This is caused by a dyslipoproteinemia process which causes an increase in the secretion of cholesterol into the bile and a decrease in bile acid synthesis due to a decrease in the activity of the cholesterol 7 α -hydroxylase enzyme (CYP7A1). The decrease in bile acid synthesis results in a longer digestion time of fat in the gallbladder, thereby increasing the occurrence of cholesterol super saturation in the gallbladder. Decreasing the enzyme 7 α -hydroxylase cholesterol (CYP7A1) lowers HDL levels, raises LDL levels, and increases cholesterol levels. Decreasing HDL levels affect the decrease in Apo-protein A levels thereby increasing nucleation in the gallbladder due to deficiency of anti-nucleating substances that dissolve cholesterol in the gallbladder such as bile salts, lecithin, and phospholipids. The increase in LDL and Cholesterol levels increases the amount of cholesterol uptake in the liver so that the amount of cholesterol secretion into the bile increases which makes a saturated state of cholesterol in the gallbladder.²¹

CONCLUSION

There was a significant correlation between BMI and Age with Cholelithiasis and there was no significant

correlation of Gender with Cholelithiasis.

REFERENCES

1. Lesmana LA. Hepatobilier : Penyakit Batu Empedu. In: Aru W. Sudoyo, Bambang Setiyohadi, Idrus Alwi, Marcellus, Simadibrata SS, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2015. p. 2027–2022.
2. Price SA, Wilson LMC, Anugrah P, Dharma A, Wijaya C. Kolelitiasis. In: Widjaja C, editor. Patofisiologi Konsep Proses-Proses Penyakit. 6th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2015. p. 530–515.
3. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: Cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2016;6(2):172–87. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570746/>
4. Chang YR, Jang J-Y, Kwon W, Park JW, Kang MJ, Ryu JK, et al. Changes in Demographic Features of Gallstone Disease: 30 Years of Surgically Treated Patients. *Gut Liver*. 2016;7(6):719–24. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848536/>
5. Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs*. 2016;39(4):297309. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467059/>
6. Purwanti A, Maliya A, Zulaicha E. Hubungan Gaya Hidup Dengan Kejadian Penyakit Cholelithiasis di Ruang Rawat Inap RSI Surakarta [Internet]. Publikasi Ilmiah Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016 [cited 2020 Feb 15]. Available from: <http://eprints.ums.ac.id/id/eprint/43021>
7. Depkes RI. Sistem Kesehatan Nasional [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 26]. Available from: <http://www.depkes.go.id>
8. Liu T, Wang W, Ji Y, Wang Y, Liu X, Cao L, et al. Association between different combination of measures for obesity and new-onset gallstone disease. *PLoS One*. 2018;13(5):1–11. Available from : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196457>
9. Nurhikmah R, Efriza, Abdullah D. Hubungan Peningkatan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Kolelitiasis di Bagian Bedah Digestif RSI Siti Rahmah Padang Periode Januari–Juni 2018. *Heal Med J*. 2018;1(2):1–6. Available from : <https://jurnal.unbrah.ac.id/article/download>
10. Kiani Q, Farooqui F, Khan MS, Khan AZ, Nauman Tariq M, Akhtar A. Association of Body Mass Index and Diet with Symptomatic Gall Stone Disease: A Case-Control Study. *Cureus*. 2020;12(3):1–8. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135725/>
11. Lavoie JM. Dynamics of hepatic and intestinal cholesterol and bile acid pathways: The impact of the animal model of estrogen deficiency and exercise training. *World J Hepatol*. 2016;8(23):961–975. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990760/>
12. Kharga B, Sharma BK, Singh VK, Nishant K, Bhutia P, Tamang R, et al. Obesity Not Necessary, Risk of Symptomatic Cholelithiasis Increases as a Function of BMI. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(10):PC28–32. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121732/>
13. Ansari-Moghaddam A, Khorram A, Miri-Bonjar M, Mohammadi M, Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci*. 2016;8(4):60–7. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873599/>
14. Sueti MAD, Warsingih. Risk Factors of Gallstones At Dr . Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar. *J Bedah Nas*. 2017;1(1):20–6. DOI:10.24843/JBN.2017.V01.I01.P04
15. Hu J, Chen M, Yeh C, Chiu W, Chiang M, Chang M. Effects of gender and age on prevalence of cholelithiasis in patients with chronic HCV infection. *Med Balt*. 2018;97(22):e10846. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392741/>
16. Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, Buxbaum J, Stram D, Tambe N, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:153. Available from : <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0678-6>
17. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2016;13(5):419–28. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690868/>
18. Rosenthal MS. *The Gynecological Sourcebook: When They Tell You It's Cancer*. USA: McGraw-Hill; 2017. 272–279p.
19. Sevinç H, Demir MS, Mercan C, Yüksel F, Çaylan A. The Age and Gender Presentation In The Formations Of Gallstones. *Turkish Med Student J*. 2017;4:11–3. Available from : <https://dergipark.org.tr/download/article-file/404693>
20. Douglas M Heuman. *Epidemiology of Gallstones (Cholelithiasis)* [Internet]. Medscape. 2020 [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview#a5>
21. Wibiwo S, Kanandihardja W, Sjamsuhidayat R, Syukur A. Saluran Empedu dan Hati. In: Wibiwo S, Kanandihardja W, Sjamsuhidayat R, Syukur A, editors. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. 3rd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012. p. 767–73.



Original Article

Cut-Off Kadar Insulin Like Growth Factor-1, Leptin dan Adiponektin Darah Tali Pusat pada Bayi Berat Lahir Rendah

Maria Mexitalia, Putri Perdani, Epriyan Saputra, Gatot Irawan Sarosa

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.2496>

Diajukan : 27 Juni 2022
Diterima : 20 September 2022

Afiliasi Penulis :
Program Studi Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis :
Maria Mexitalia
Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang 50244,
Jawa Tengah, Indonesia

E-mail :
dr.mexitalia@gmail.com

Latar belakang : *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)* berperan dalam pertumbuhan janin terutama pada usia kehamilan lanjut. Adiponektin dan leptin berhubungan dengan depot *adipose* dalam modulasi metabolisme dan homeostasis energi. Ketiga hormon tersebut memiliki peran penting pada pertumbuhan janin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai *cut off* kadar IGF-1, leptin dan adiponektin pada bayi berat lahir rendah (BBLR) sesuai masa kehamilan dan kecil masa kehamilan.

Metode : Observasional analitik dengan desain belah lintang, dilaksanakan pada bulan November 2018–Januari 2019. Subjek adalah bayi baru lahir, kehamilan tunggal dengan berat lahir >1000 gram dan <2500 gram, serta usia ibu saat hamil <40 tahun. Sampel darah tali pusat diambil setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan. Pemeriksaan IGF-1, leptin dan adiponektin menggunakan teknik *immunoassay* kuantitatif dengan metode ELISA. Data hasil penelitian merupakan data numerik, dilakukan uji ROC dan uji diagnosis untuk mendapatkan nilai *cut-off*.

Hasil : Selama periode penelitian, terdapat 46 subyek yang terdiri atas 11 bayi kecil masa kehamilan dan 35 bayi sesuai masa kehamilan. Jenis kelamin laki-laki sebanyak 24 bayi (52,2%) dan perempuan 22 bayi (47,8%). Sebanyak 41,3% bayi lahir dari ibu dengan preeklampsia. Didapatkan nilai *cut-off* IGF-1 adalah 51,12 ng/ml, nilai *cut-off* untuk leptin adalah 3,3 ng/ml, dan nilai *cut-off* adiponektin 19,60 ng/ml.

Simpulan : Terdapat perbedaan kadar IGF-1, leptin dan adiponektin darah tali pusat BBLR sesuai masa kehamilan dengan BBLR kecil masa kehamilan dengan nilai *cut-off* masing-masing.

Kata kunci : Bayi berat lahir rendah, darah tali pusat, *cut-off*, IGF-1, leptin, adiponektin.

Cut-Off Levels of Insulin Like Growth Factor-1, Leptin and Adiponectin Umbilical Cord Blood In Low Birth Weight Babies

Abstract

Background : Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) plays a role in fetal growth especially in advanced gestational age. Adiponectin and leptin are associated with adipose depots in metabolic modulation and energy homeostasis. These three hormones have important roles in fetal growth. This study was aimed to find the cut-off levels of IGF-1, leptin and adiponectin in low birth weight (LBW) infants based on the term of gestation.

Methods : The study design was observational analytics with cross-sectional, conducted in November 2018 - January 2019. The subjects were singleton newborns, birth weight >1000 grams and <2500 grams the age of the mother <40 years,. Cord blood sample was taken after the infant born and before delivered of the placenta. Examination of IGF-1, leptin and adiponectin using the quantitative immunoassay technique with ELISA method. All of the data is numerical, ROC test and diagnostic test were done to get the cut-off levels.

Results : We recruited of 46 subjects consisting of 11 small for gestational age and 35 appropriate for gestational age infants; 24 boys (52.2%) and 22 girls (47.8%). Among them 41.3% infants were born from preeclampsia mothers. The cut-off of IGF-1 is 51.12 ng/ml, the cut-off of leptin is 3.3 ng/ml, and the cut-off of adiponectin is 19.60 ng/ml.

Conclusion : There were differences of cord blood IGF-1, leptin and adiponectin level of appropriate for gestational age and small for gestational age LBW infants with their respective cut-off values.

Keywords : Low birth weight, cord blood, cut-off, IGF-1, Leptin, Adiponectin

PENDAHULUAN

Pertumbuhan intrauterin yang optimal sangat diperlukan untuk perkembangan janin dan berkontribusi terhadap kesehatan jangka panjang. Pertumbuhan janin dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik, nutrisi, hormonal dan faktor lingkungan.¹ *Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)* merupakan salah satu faktor pertumbuhan dan hormon yang sangat penting dalam pertumbuhan janin. *IGF-I* berperan dalam pertumbuhan janin terutama pada usia kehamilan lanjut.² Adiponektin dan leptin dianggap sebagai hormon penting yang berhubungan dengan depot adipose dalam modulasi metabolisme dan homeostasis energi.³ Konsentrasi leptin terutama dihasilkan oleh jaringan adiposa putih,⁴ berkorelasi dengan perkembangan jaringan adiposa janin dan kemudian dengan indeks massa tubuh.⁵ Peran leptin dalam mengendalikan pertumbuhan janin tidak sepenuhnya dipahami, meskipun penelitian terbaru menunjukkan korelasi kuat antara leptin dalam darah tali pusat dan berat lahir janin.⁶ Adiponektin plasma pada manusia dewasa adalah insulin sensitizer yang penting, karena tingkat sirkulasinya berbanding terbalik dengan indeks massa tubuh dan untuk mengukur resistensi insulin.^{7,8} Karena pertumbuhan janin sebagian besar dikendalikan oleh aksi insulin, adiponektin juga dapat diharapkan memiliki efek yang signifikan terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin. Dalam sirkulasi, adiponektin ada sebagai kompleks berat molekul rendah, menengah dan tinggi yang tampaknya menimbulkan efek yang berbeda pada jaringan target.⁹

Ketiga hormon tersebut memiliki peran penting pada pertumbuhan janin, Adapun mengenai nilai pada masing-masing hormon berbagai penelitian memiliki

nilai *cut-off* nya masing-masing. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai *cut-off* kadar *IGF-1*, leptin dan adiponektin pada bayi berat lahir rendah sesuai masa kehamilan dan kecil masa kehamilan.

METODE

Penelitian observasional analitik dengan *design cross-sectional* pada bulan November 2018 - Januari 2019 dengan kriteria bayi baru lahir dari ibu hamil tunggal, usia ibu saat hamil <40 tahun dengan berat badan <2500 gram dan >1000 gram. Subjek dieksklusi jika cukup bulan, ibu menderita *diabetes melitus*, merokok, bayi memiliki kelainan kongenital, dan bayi mengalami asfiksia berat. Data yang dikumpulkan adalah usia kehamilan, jenis kelamin, status preeklamsi. Sampel darah tali pusat diambil setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan, klem kedua dijepitkan pada tali pusat sepanjang ± 10-15 cm, darah tali pusat diambil dengan spuit 5ml sebanyak 3ml dari pembuluh darah vena umbilikalis, dimasukan kedalam tabung non EDTA, dan diserahkan ke laboratorium RSUP Dr. Kariadi dalam durasi waktu 4 jam.

Pemeriksaan *IGF-1*, leptin dan adiponektin menggunakan tehnik *immunoassay* kuantitatif enzim *sandwich* dengan metode ELISA. Reagen analisis yang dipakai adalah *Quantikine human IGF-1 immunoassay*, *quantikine human leptin* dan *quantikine human adiponectine*.

Data pada penelitian ini diolah dengan menggunakan SPSS versi 26.00. Seluruh data hasil penelitian merupakan data numerik, dilakukan uji ROC dan uji diagnosis untuk mendapatkan nilai *cut-off IGF-1*, leptin dan adiponektin.

Penelitian ini adalah penelitian payung yang

berjudul “Kadar IGF-1 dan Leptin darah tali pusat sebagai prediktor *extrauterine growth restriction* pada bayi berat lahir rendah”. Protokol penelitian sudah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang No.265/EC/KEPK-RSDK/2019 dengan surat izin melaksanakan penelitian nomor DP 02.01/I.II/3551/2019. Seluruh orang tua atau wali diberi penjelasan secara lengkap tentang tujuan, prosedur dan efek samping yang mungkin timbul akibat penelitian, dan yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian diminta persetujuan tertulis (*informed consent*).

HASIL

Selama periode penelitian, terdapat 57 subjek penelitian dengan berat lahir rendah, dilakukan eksklusi pada bayi cukup bulan sehingga didapatkan total 46 subjek yang menjadi sampel penelitian. Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar penelitian. Dari 46 sampel tersebut, 24 bayi berjenis kelamin laki-laki (52,2%) dan 22 bayi berjenis kelamin perempuan (47,8%). Sebanyak 19 bayi (41,3%) lahir dari ibu dengan preeklampsia. Sebanyak 23,9% (11 bayi) digolongkan dalam kecil masa kehamilan

(KMK) dan 35 bayi sesuai masa kehamilan (SMK). Nilai rerata (*mean*) untuk IGF-1 adalah $62,86 \pm 40,77$, leptin $7546,59 \pm 14743,6$, dan adiponektin $21,56 \pm 11,15$.

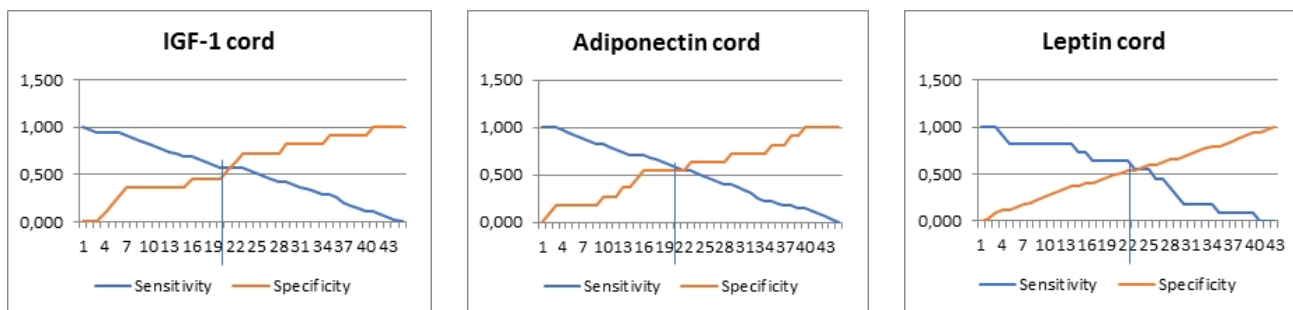
Untuk melihat kemampuan *Insulin like growth factor-1* dari darah tali pusat (*IGF-1 cord*) berdasarkan prematur dilakukan uji ROC. Titik *cut-off* yang optimal secara statistik untuk IGF-1 cord adalah 51,12 (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446–0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5% (Gambar 1).

Seperti yang terlihat pada Tabel 2, untuk menilai *adiponectin cord* berdasarkan prematur digunakan *area under curve* (AUC) pula dengan hasil titik *cut-off* yang optimal adalah 19,60 (AUC, 0,591 dengan interval kepercayaan 95%, 0,390–0,792) dengan sensitivitas 54,3% dan spesifisitas 54,5%. Untuk nilai leptin dari sampel darah tali pusat (*leptin cord*), titik *cut-off* yang didapatkan adalah 3,345,00 (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344–0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3% (Gambar1).

Dilakukan pula tabulasi silang (*cross-tabulation*) untuk mencari hubungan antara variabel jenis kelamin, preeklampsia, nilai IGF-1 dengan *cut-off* 51,12 ng/ml, nilai adiponection dengan *cut-off* 19,60 ng/ml, dan nilai

TABEL 1
Karakteristik dasar penelitian

Variabel		F	%	Mean ± SD	Median (min-max)
Jenis kelamin	Laki-laki	24	52,2		
	Perempuan	22	47,8		
PE	Ya	19	41,3		
	Tidak	27	58,7		
IGF-1				62,86 ± 40,77	52,55 (10,23 – 213,91)
Leptin				7546,59 ± 14743,6	3138,5 (0,207 – 89381)
Adiponectin				21,56 ± 11,15	21,1 (4 – 49,1)
Prematur	KMK	11	23,9		
	SMK	35	76,1		



Gambar 1. Sensitifitas dan spesifisitas IGF-1 cord berdasarkan prematur

TABEL 2
AUC berdasarkan Prematur

Variabel	AUC	Asymp. Sig	IK 95%		Cut-off point
			Lower	Upper	
<i>IGF 1 cord</i>	0,635	0,181	0,446	0,824	51,12
<i>Adiponectin cord</i>	0,591	0,367	0,390	0,792	19,60
<i>Leptin cord</i>	0,531	0,757	0,344	0,718	3,345

TABEL 3
Tabulasi silang (*cross-tabulation*) terhadap Prematur

Variabel		Prematur						Median (min-max)
		KMK		SMK		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin	Laki-laki	6	13	18	39,1	24	52,2	0,857
	Perempuan	5	10,9	17	37	22	47,8	
PE	Ya	7	15,2	12	26,1	19	41,3	0,085
	Tidak	4	8,7	23	50	27	58,7	
IGF-1	< 51,12	6	13	15	32,6	21	45,7	0,497
	≥ 51,12	5	10,9	20	43,5	25	54,3	
Adiponectin	< 19,60	6	13	16	34,8	22	47,8	0,609
	≥ 19,60	6	10,9	19	41,3	24	52,2	
Leptin	≥ 3,345	6	13	16	34,8	22	47,8	0,609
	< 3,345	5	10,9	19	41,3	24	52,2	

leptin dengan *cut-off* 3,345 ng/ml terhadap prematuritas. Namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara masing-masing variabel dengan prematur ($p > 0,05$).

DISKUSI

Analisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) adalah sebuah alat untuk memperlihatkan kemampuan akurasi sebuah tes diagnostik atau model prediksi. Kurva ROC mampu mengevaluasi akurasi dari sebuah model statistik ke dalam dua kategori, yaitu kategori penyakit atau non-penyakit.^{10,11} Kurva ini menggunakan spesifisitas, sensitivitas, dan *Area Under Curve* (AUC) untuk mengukur sebuah akurasi model prediksi. Nilai AUC sendiri telah merangkum akurasi sebuah kemampuan diagnostik atau model prediksi. AUC bernilai 1.0 untuk menerangkan tingkat akurasi yang sempurna. Namun, nilai AUC sama dengan 0,5

menjelaskan kesempatan acak (*random chance*) pada kurva ROC.¹⁰

Titik *cut-off* yang optimal secara statistik untuk *IGF-1 cord* adalah 51,12 ng/ml (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446-0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5%. *Insulin like growth factor-I (IGF-I)* adalah hormon yang memperantarai efek hormon pertumbuhan (*growth hormone/GH*) dan berperan penting dalam regulasi pertumbuhan somatik dan perkembangan organ.¹² *IGF-1* diproduksi pada beberapa jaringan namun yang bersirkulasi paling banyak dihasilkan di hepar. *IGF-1* juga berperan pada regulasi transport asam amino dan substansi pada plasenta.¹³

Menurut penelitian Kurtoglu, dkk. di Turki, kadar rata-rata *IGF-I* pada neonatus sehat dan cukup bulan sebesar $55,4 \pm 49,6$ ng/ml pada minggu pertama.¹³ Menurut penelitian Javaid, dkk. kadar *IGF-I* pada neonatus dengan jenis kelamin laki-laki 46,2 (33,8-57,0)

ng/ml, perempuan 50,8 (36,9-62,2) ng/ml.³

Penelitian lain dari Widyawati, dkk. di Indonesia menggunakan metode kontrol-kasus dengan 29 kontrol dan 29 kasus. Widyawati, dkk. menemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar *IGF-1* pada serum umbilikal yang rendah dengan berat lahir rendah. *Cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini adalah 32,6 ng/dL, dengan sensitivitas 0,862, spesifisitas 0,586, dan AUC 0,81.¹⁴ Penelitian lain yang lebih baru oleh Panjeta, dkk. tahun 2016 menemukan *cut-off* 33,2 ± 22,21 ng/ml *IGF-1 cord* pada wanita dengan hipertensi, dibandingkan dengan 72,2 ± 28,65 ng/ml pada wanita tanpa hipertensi. Panjeta, dkk. menyimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara *IGF-1 cord* dengan preeklampsia walaupun hubungannya tidak signifikan.¹² Yalinbas, dkk. mendapatkan *cut-off IGF-1 cord* 38,3 dengan AUC 0,848.¹⁵

Nilai *cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini, *IGF-1 cord* yaitu 51,12 ng/ml (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446-0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5% hampir mendekati nilai *cut-off* yang ditentukan oleh Kurtoglu, dkk dan Javaid, dkk. namun lebih tinggi bila dibandingkan dengan Widyawati, dkk. (32,6 ng/dL), Panjeta, dkk. (33,2 ± 22,21 ng/ml), dan Yalinbas, dkk. (38,3 ng/ml).^{12,14,15} Tingkat akurasi yang dinilai berdasarkan AUC didapatkan lebih tinggi pada penelitian Widyawati (AUC 0,81) dan Yalinbas (AUC 0,848).

Pada penelitian ini, titik *cut-off* nilai *leptin cord* yang didapatkan adalah 3,3 ng/ml (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344-0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3%. *Leptin* adalah protein yang terdiri dari 167 asam amino yang utamanya terbentuk dari *adiposity*. *Leptin* mulai diproduksi dari fetus sejak pertengahan masa kehamilan. *Leptin* dan reseptornya banyak terdapat pada plasenta amniotik dan korionik.⁶ Sekitar usia kehamilan 34 minggu, nilai *leptin* pada janin mulai meningkat dan berhubungan dengan berat badan fetus.¹⁶ Kemudian akan menurun setelah melahirkan.⁶

Cut-off yang ditemukan dari penelitian Panjeta, dkk. untuk *leptin cord* adalah 24,27 ± 5,64 ng/ml pada ibu dengan preeklampsia dan 10,02 ± 4,57 ng/ml pada ibu normal. Penelitian Zareean, dkk. pada bayi dengan *fetal growth restriction*, *cut-off* yang didapatkan adalah 7,42 ± 4,08 ng/ml. Perbedaan ini bermakna secara signifikan jika dibandingkan dengan bayi dengan pertumbuhan normal, *cut-off* yang didapatkan adalah 30,49 ± 14,50 ng/ml. Yalinbas *et al* juga menemukan hal yang sama bahwa *leptin* akan menurun pada bayi SGA (*small for gestational age*) dengan *cut-off* 3,32 (Sensitivitas 81,2, spesifisitas 65,6, dan AUC 0,753).¹⁵

Nilai *cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini, 3,345 ng/ml (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344-0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3% mendekati nilai *cut-off* yang ditentukan

oleh Yalinbas, dkk. Namun, lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian Panjeta, dkk. dan Zareean, dkk.

Adiponectin cord berdasarkan prematur didapatkan hasil titik *cut-off* yang optimal adalah 19,60 ng/ml (AUC, 0,591 dengan interval kepercayaan 95%, 0,390-0,792) dengan sensitivitas 54,3% dan spesifisitas 54,5%. *Adiponektin* adalah hormon polipeptida aktif yang disekresikan oleh jaringan lemak. Konsentrasi *adiponektin* dan sensitivitas insulin cenderung menurun dengan cepat pada trimester pertama kehamilan.^{17,18} Penelitian lain dari Mantzoros, dkk. mengemukakan bahwa kenaikan kadar leptin dan *adiponectin cord* akan berkorelasi langsung terhadap berat badan lahir terhadap usia kehamilan.¹⁹

Yalinbas, dkk. meneliti 96 bayi aterm yang kemudian dibagi kedalam tiga kelompok, yaitu SGA, AGA, dan LGA. Yalinbas, dkk. menemukan bahwa nilai *adiponectin cord* akan menurun pada bayi SGA dibandingkan dengan LGA. Nilai *cut-off* yang didapatkan adalah 30576,9 g/ml (AUC, 0,630, sensitivitas 81,2% dan spesifisitas 48,5%).¹⁵

Tabulasi silang (*cross-tabulation*) digunakan untuk menganalisis variabel-variabel independen yang kemudian ditabulasikan sehingga didapatkan signifikansinya.²⁰ Pada penelitian ini variabel-variabel yang dimasukkan adalah variabel jenis kelamin, preeklampsia, nilai *IGF-1* dengan *cut-off* 51,12 ng/ml, nilai *adiponection* dengan *cut-off* 19,60 ng/ml, dan nilai leptin dengan *cut-off* 3,345 ng/ml, dan BBLR yang dikategorikan dalam KMK dan SMK. Dilakukanlah tes signifikansi namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara masing-masing variabel dengan BBLR ($p > 0,05$).

Fungsi prediksi dari suatu tes adalah untuk mengevaluasi kemungkinan ada atau tidaknya penyakit. Fungsi tes ini direpresentasikan berdasarkan sensitivitas, spesifisitas tes, dan AUC. Namun, akurasi sebuah tes juga bergantung pada frekuensi penyakit pada populasi penelitian. Keterbatasan penelitian ini terdapat pada besaran jumlah sampel. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat menggunakan lebih banyak sampel untuk meningkatkan akurasi prediksi.

SIMPULAN

Nilai *cut-off* pada *IGF-1* adalah 51,12 ng/ml, *adiponectin* sebesar 19,60 ng/ml, dan leptin 3,3 ng/ml dari darah tali pusat bayi berat lahir rendah. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk menentukan nilai *cut-off*. Keterbatasan dari penelitian ini adalah sampel pada penelitian ini adalah orang Indonesia sehingga mungkin nilai *cut-off* yang didapatkan, tidak bisa digeneralisasikan kepada populasi lainnya. Penelitian yang lebih luas lainnya seperti *meta-analysis* dapat dilakukan untuk

mendapatkan nilai *cut-off* yang lebih akurat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pasien dan keluarga yang bersedia menjadi responden penelitian ini.

SUMBER DANA DAN CONFLICT OF INTEREST

Dana penelitian bersumber dari Hibah Penelitian RSUP Dr. Kariadi nomer HK 02.03/I.II/798/2019. Peneliti menyatakan bahwa tidak ada *conflict of interest* dengan pemberi dana penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. 2013. "Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16(3):298-309. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23340010/>).
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, Van Marter L, *et al.* 2016. "Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development." *Acta Paediatr* 105(6):57686. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833743/>).
- Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, Shore SR, Breier B, Arden NK, *et al.* 2004. "Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition." *J Bone Miner Res* 19(1):56-63. Retrieved (<https://doi.org/10.1359/jbmr.0301211>).
- Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, *et al.* 2008. "Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers." *Eur J Endocrinol* 158(3):343-8. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18299467/>).
- Zhang Z, Lu Q, Huang J, Jiao C, Huang S, Mao L. 2016. "Maternal and cord blood adiponectin levels in relation to post-natal body size in infants in the first year of life : a prospective study." *BMC Pregnancy Childbirth* 1-7. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0978-9>).
- Zareean E, Heidarpour M, Kargarzadeh E, Moshfeghi M. 2017. "Association of maternal and umbilical cord blood leptin concentrations and abnormal color Doppler indices of umbilical artery with fetal growth restriction." *Int J Reprod BioMed* 15(3):135-40. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC5447829/>).
- Nguyen TMD. 2020. "Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology." *Int J Prev Med* 11(1):136. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554603/>).
- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, *et al.* 2021. "Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition." *Nutr* 13(4):1180. Retrieved (<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1180/htm>).
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, *et al.* 2003. "Impaired multimerization of human adiponectin mutants." *J Biol Chem* 278(41):40352-63.
- Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. 2022. "Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models." *Lippincott Williams & Wilkins* 115(5):654-7. Retrieved (<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.105.594929>).
- Obuchowski NA, Bullen JA. 2018. "Receiver operating characteristic (ROC) curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine." *Phys Med Biol* 29;63(7). Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512515/>).
- Panjeta P, Ghalaut VS, Bala J, Nanda S, Kharb S. 2016. "Inverse Correlation between Insulin - like Growth Factor - 1 and Leptin Levels in Preeclampsia." *J Basic Clin Reprod Sci* 949. Retrieved (<https://www.ajol.info/index/php/jbcrs/article/view/149166>).
- Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyıldız B. 2010. "Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: A preliminary study." *J Pediatr Endocrinol Metab* 23(9):8859. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175087/>).
- Widiawati SA, Suhartono S. 2020. "The Relationship between Pesticide Exposure and Umbilical Serum IGF-1 Levels and Low-birth Weight: A Case-control Study in Brebes, Indonesia." *Int J Occup Environ Med* 11:15-23. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024592/>).
- Yalinbas EE, Binay C, Simsek E, Aksit MA. 2019. "The Role of Umbilical Cord Blood Concentration of IGF-I, IGF-II, Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Resistin, and Visfatin in Fetal Growth." *Am J Perinatol* 36(6):600-8. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282106/>).
- Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. 2006. "Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290(2). Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16144822/>).
- Razieh S, Daryasari F, Tehranian N, Kazemnejad A, Razavinia F. 2019. "Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood at birth by mode of delivery : relationship to anthropometric measurements and fetal sex." *BMC Pregnancy and Childbirth* 19(1):344. Retrieved (<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2460-y>).
- Pheiffer C, Dias S, Jack B, Malaza N, Adam S. 2021. "Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders." *Int J Mol Sci.* 22(3):1326. Retrieved (<https://doi.org/10.3390/ijms22031326>).
- Mantzoros C, Rifas-Shiman S, Williams C, Fargnoli J, Kelesidis T, Gillman M. 2009. "Cord Blood Leptin and Adiponectin as Predictors of Adiposity in Children at 3 Years of Age: A Prospective Cohort Study." *Pediatrics* 123(2):682-9. Retrieved (<https://doi.org/10.1542/peds.2008-0343>).
- White DR. 2004. "A Student's Guide to Statistics for Analysis of Cross Tabulations." *World Cult* 14(2):179-93. Retrieved (https://www.researchgate.net/publication/245086225_A_Student's_Guide_to_Statistics_for_Analysis_of_Cross_Tabulations).



Original Article

Hubungan Jenis Kelamin dengan Waktu Kematian pada Kematian Akibat Infark Miokard Akut

Raja Al Fath Widya Iswara

Bagian Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.763>

Diajukan : 29 Juni 2022
Diterima : 17 Oktober 2022

Afiliasi Penulis:
Bagian Forensik dan Medikolegal
Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo
Kendari, Indonesia

Korespondensi Penulis:
Raja Al Fath Widya Iswara
Jl. Syaikh Muhammad Al-Khidhir,
Kendari 93561, Indonesia

E-mail:
dr.rajaalfath@gmail.com

Latar belakang : Salah satu penyebab kematian mendadak terbanyak pada sistem kardiovaskular adalah infark miokard akut. Pada pemeriksaan jenazah kasus kematian mendadak sangat penting untuk mengetahui kemungkinan penyebab kematiannya berdasarkan jenis kelamin, usia, status gizi dan pola waktu kematiannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional desain *cross sectional*, dengan menggunakan *total sampling*. Data diambil dari semua kasus kematian akibat infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara pada tahun 2016–2019. Variabel bebas penelitian ini yaitu jenis kelamin yang terdiri atas laki-laki dan perempuan. Variabel tergantung penelitian ini yaitu waktu kematian yang dinilai berdasarkan jam kematian dan musim. Analisa data dengan menggunakan uji *Chi Square*.

Hasil : Terdapat 90 kasus kematian akibat infark miokard akut yang terdiri atas 52 orang laki-laki (57,8%) dan 38 Perempuan (42,2%). Jam kematian paling banyak di malam hari sebanyak 28 orang (31,1%) dan paling banyak pada musim hujan sebanyak 50 orang (55,6%). Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan jam kematian ($p=0,042$) dan musim ($p=0,035$) pada kematian akibat infark miokard akut.

Simpulan : Terdapat hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

Kata kunci : infark miokard akut, jenis kelamin, waktu kematian

Correlation Between Sex with Time of Death in Death from Acute Myocardial Infarction

Abstract

Background : One of the most common causes of sudden death of the cardiovascular system is acute myocardial infarction. On examination of the corpse of a case of sudden death it is very important to find out the possible cause of death based on gender, age, nutritional status and time pattern of death. The aim of this study was to determine the relationship of sex with the time of death in death from acute myocardial infarction.

Methods : Observational analytical research of cross-sectional design, using total sampling. Data were taken from all cases of death due to acute myocardial infarction at the Bahteramas General Hospital of Southeast Sulawesi Province in 2016–2019. The independent variables of this study, namely age sex consisted male and female. The dependent variables of this study were the time of death which is assessed based on the hours of death and the season. Data analysis with Chi Square test.

Results : There were 90 cases of death from acute myocardial infarction consisting of 52 men (57.8%) and 38 women (42.2%). The most death hours at night were 28 people (31.1%) and the most in the rainy season were 50 people (55.6%). There was a significant association between sex and the hour of death ($p=0.042$) and the season ($p=0.035$) in death from acute myocardial infarction.

Conclusion : There is correlation between sex with the time of death in death from acute myocardial infarction.

Keywords : acute myocardial infarction, sex, time of death

PENDAHULUAN

Kematian mendadak adalah kematian tidak terduga yang terjadi dalam kurun waktu kurang dari 24 jam sejak onset atau gejala muncul bahkan tidak jarang terjadi dalam hitungan detik hingga menit sejak onset penyebab kematian muncul.¹ Kematian mendadak sering sekali terjadi dengan berbagai macam kondisi maupun penyebab.² Kematian akibat penyakit pada sistem kardiovaskular merupakan penyebab penyakit terbanyak penyumbang kematian mendadak di dunia. Penyebab kelainan kardiovaskular bermacam-macam baik berupa kelainan kongenital misal kelainan katup jantung, maupun kelainan didapat antara lain infark miokard, kardiomiopati, miokarditis, penyakit jantung hipertensi dan lainnya.³

Kecurigaan kasus kematian mendadak yang paling sering disebabkan oleh penyakit pada sistem kardiovaskular seringkali dipertanyakan, sehingga beberapa karakteristik perlu diperhatikan terkait jenis kelamin, umur, pekerjaan, status gizi dan waktu kematian yang mungkin berhubungan dengan timbulnya kematian. Infark miokard akut merupakan salah satu penyebab utama kematian mendadak akibat penyakit jantung yang terjadi baik di negara berkembang maupun negara maju dengan prevalensi hampir tiga juta orang di seluruh dunia.^{3,4}

Pada kasus forensik sering dijumpai kematian mendadak baik dibawa ke unit gawat darurat dalam kondisi *Death on Arrival* (DoA) ataupun dibawa ke kamar jenazah oleh penyidik untuk dilakukan *visum et repertum*. Pada pemeriksaan jenazah kasus kematian mendadak sangat penting mengetahui kemungkinan penyebab kematiannya berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi

dan pola waktu kematiannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan *total sampling*. Data diambil dari rekam medis semua kasus kematian akibat infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara pada tahun 2016–2019. Jenis kelamin terdiri atas laki-laki dan perempuan. Waktu Kematian dinilai berdasarkan jam kematian dan musim. Jam kematian terdiri atas dini hari (00.01–05.59), pagi hari (06.00–10.00), siang hari (10.01–14.29), sore hari (14.30–18.00), dan malam hari (18.01–00.00). Musim terdiri atas musim kemarau (bulan April–Agustus), dan musim hujan (bulan September–Maret).

Kriteria Inklusi penelitian ini adalah seluruh kasus kematian dengan diagnosis infark miokard akut sebagai penyebab kematian. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah data rekam medis tidak lengkap. Variabel penelitian adalah jenis kelamin, jam kematian dan musim. Penelitian dilakukan setelah memperoleh ijin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari pada bulan Oktober 2020. Hasil ditampilkan dalam bentuk tabel dan narasi.

Uji *Chi Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut. Kebermaknaan ditegaskan berdasarkan nilai $p<0.05$.

HASIL

Profil waktu kematian akibat infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara pada tahun 2016–2019 dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat 90 kasus kematian akibat infark miokard akut yang terdiri atas 52 orang laki-laki (57,8%) dan 38 Perempuan (42,2%). Jam kematian paling banyak pada malam hari 28 orang (31,1%) dan paling sedikit pada pagi hari 13 orang (14,4%). Jumlah kematian pada musim hujan jauh lebih banyak yaitu 50 orang (55,6%) dibanding pada musim kemarau 40 orang (44,4%).

Berdasarkan uji *Chi Square* didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan pola waktu

kematian pada kematian akibat infark miokard akut yang dapat dilihat pada Tabel 2 dan 3.

DISKUSI

Infark miokard akut (IMA) merupakan kegawatan dalam bidang kardiovaskular sebagai penyumbang angka kesakitan dan kematian terbanyak. Infark miokard akut adalah kondisi terjadinya nekrosis otot jantung (miokardium) yang disebabkan oleh tertutupnya pembuluh darah koroner oleh plak aterosklerosis. Dalam praktiknya, kondisi tersebut dapat didiagnosis dan dievaluasi menggunakan elektrokardiogram (EKG), pemeriksaan enzim jantung, pencitraan dengan metode

TABEL 1
Profil kematian akibat infark miokard di RSU Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2016-2019

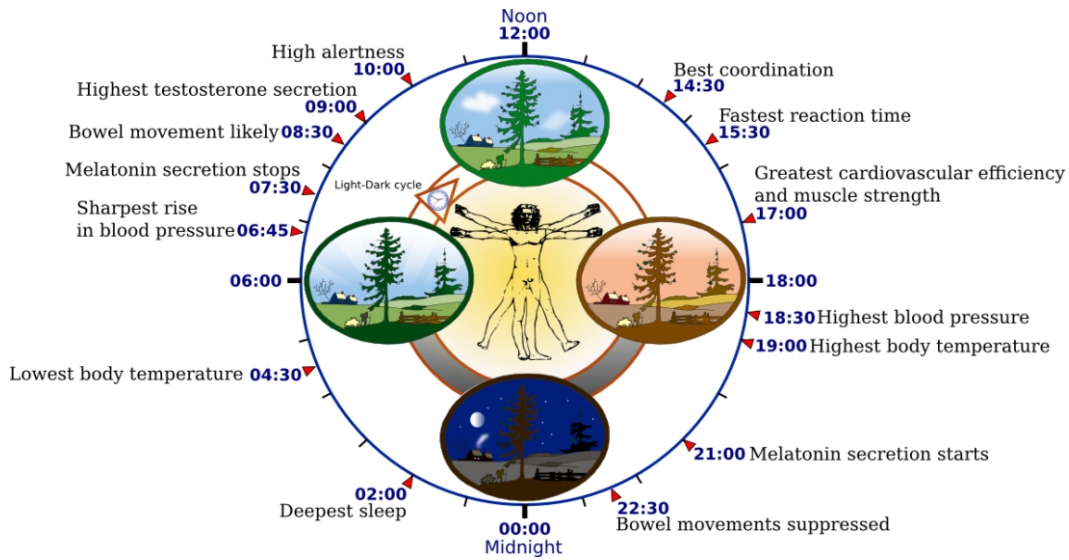
Variabel		Jumlah kasus
Jenis Kelamin	Laki-Laki	52 (57,8%)
	Perempuan	38 (42,2%)
Usia	Dewasa (26–45 tahun)	11 (11,2%)
	Lansia (46–64 tahun)	50 (55,6%)
	Manula (> 65 tahun)	29 (32,2%)
Status Gizi	Gizi kurang (< 18,5 kg/m ²)	13 (14,4%)
	Gizi normal (18,5–22,9 kg/m ²)	36 (40,0%)
	Gizi lebih (≥ 23 kg/m ²)	41 (45,6%)
Jam Kematian	Dini hari (00.01–05.59)	14 (15,6%)
	Pagi hari (06.00–10.00)	13 (14,4%)
	Siang hari (10.01–14.29)	18 (20,0%)
	Sore hari (14.30–18.00)	17 (18,9%)
	Malam hari (18.01–00.00)	28 (31,1%)
Musim	Kemarau (April–Agustus)	40 (44,4%)
	Hujan (September–Maret)	50 (55,6%)

TABEL 2
Hubungan Jenis Kelamin dengan Jam Kematian pada Kematian Akibat Infark Miokard Akut

Jenis Kelamin	Jam Kematian										Nilai p		
	Dini		Pagi		Siang		Sore		Malam			Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Laki-laki	8	15,4	7	13,5	9	17,3	9	17,3	19	36,5	52	100	0,042
Perempuan	6	15,8	6	15,8	9	23,7	8	21,0	9	23,7	38	100	
Jumlah	14	15,6	13	14,4	18	20,0	17	18,9	28	31,1	90	100	

TABEL 3
Hubungan Jenis Kelamin dengan Musim pada Kematian Akibat Infark Miokard Akut

Jenis Kelamin	Musim				Jumlah		Nilai p
	Kemarau		Hujan		n	%	
	n	%	n	%			
Laki-laki	19	36,5	33	63,5	52	100	0,035
Perempuan	21	55,3	17	44,7	38	100	
Jumlah	40	44,4	50	55,6	90	100	



Gambar 1. Irama Sirkadian⁸

invasif maupun non-invasif, serta evaluasi patologis.⁵ Namun, setelah terjadinya kematian tanpa dilakukan evaluasi klinis maupun laboratoris sebelumnya sangat sulit menentukan diagnosis infark miokard sebagai penyebab kematian tanpa dilakukan otopsi.

Salah satu faktor risiko terjadinya infark miokard akut adalah jenis kelamin, dimana laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi dibanding perempuan atau dengan kata lain perempuan tidak lebih berisiko dibanding laki-laki. Hal tersebut diakibatkan adanya efek protektif dari hormon steroid seks, terutama estrogen, pada perempuan.⁶ Selain itu, laki-laki cenderung mempunyai pola hidup yang kurang baik dibandingkan perempuan seperti kebiasaan merokok maupun konsumsi minuman beralkohol. Kondisi tersebut merupakan salah satu faktor risiko terbentuknya plak aterosklerosis dalam patofisiologi terjadinya infark miokard.⁷ Pada penelitian ini didapatkan 52 kasus (57,8%) terjadi pada laki-laki, yang mana jauh lebih banyak dibanding perempuan sebanyak 38 kasus (42,2%).

Kematian akibat infark miokard memiliki pola yang khas jika dilihat berdasarkan jam kematian sesuai dengan irama sirkadian. Secara harfiah irama sirkadian (*circadian rhythm*) berasal dari bahasa Latin yaitu *circa* yang berarti kira-kira dan *dies* berarti hari (*circardies* = kira-kira satu hari). Irama sirkadian merupakan proses irama alamiah yang terjadi dalam tubuh manusia selama 24 jam secara fluktuatif yang berperan penting dalam pengaturan berbagai irama tubuh seperti suhu tubuh, irama bangun tidur, denyut jantung, tekanan darah, pengosongan lambung dan peristaltik usus, maupun pola sekresi hormon.^{8,9}

Irama sirkadian dikendalikan oleh otak melalui hipotalamus pada *nukleus suprachiasmatic* dengan cara mempengaruhi saraf simpatis maupun sekresi hormonal. Pada sistem kardiovaskular, *nukleus suprachiasmatic* hipotalamus akan mempengaruhi sekresi norepinefrin sebagai neurotransmitter pada sistem saraf simpatis yang dapat mempengaruhi fluktuasi dari denyut jantung, tekanan darah, dan tonus pembuluh darah untuk menjaga homeostasis, sehingga

tubuh tetap mampu melakukan aktivitas secara normal meskipun terjadi perubahan pada lingkungan. Homeostasis dalam tubuh akibat perubahan lingkungan yang dikendalikan oleh *nukleus suprachiasmatic* hipotalamus melalui perubahan pada sistem kardiovaskular tersebut memberikan keuntungan tersendiri bagi jantung berupa tercapainya kondisi fisiologis sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan organ jantung.^{9,10}

Salah satu efek dari jam biologis ritme sirkadian adalah fluktuasi tekanan darah, sehingga terdapat dua kondisi perbedaan tekanan darah yaitu kondisi terang dan gelap. Tekanan darah akan mengalami kenaikan selama kondisi gelap dibandingkan pada kondisi terang. Variasi tekanan darah pada siang-malam, denyut jantung dan sensitivitas barorefleksi (mekanisme homeostatis untuk mempertahankan tekanan darah) juga bertepatan dengan variabilitas diurnal di banyak penyakit kardiovaskular atau kondisi lain, seperti aritmia jantung, aterosklerosis dan kematian mendadak. Waktu terjadinya kematian mendadak akibat penyakit jantung sangat dipengaruhi oleh variabilitas sirkadian.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan jam kematian terbanyak infark miokard akut pada malam hari sebanyak 28 kasus (31,1%). Pada uji bivariat didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan jam terjadinya kematian pada infark miokard akut. Hal tersebut sesuai dengan peningkatan tekanan darah yang terjadi di malam hari. Penelitian yang dilakukan Koroboki *et al* (2012) menunjukkan bahwa puncak penurunan tekanan darah dan denyut nadi terjadi pada pukul 04.00 pagi dan 16.00–18.00 sore kemudian kembali naik pada pukul 08.00–14.00 siang dan pukul 20.00 malam.¹² Kenaikan maupun penurunan tersebut terkait sistem simpatis maupun parasimpatis sangat berhubungan dengan irama sirkadian yang terjadi meskipun tubuh dalam kondisi istirahat total.¹³ Selain itu sesuai dengan irama sirkadian, manusia normalnya akan tidur di malam hari. Pada kondisi tidur *rapid eye movement* (*REM*) sangat berhubungan dengan aktivitas simpatis sehingga memicu terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah yang dapat memicu serangan infark miokard akut hingga mengakibatkan kematian.¹⁴ Sehingga laki-laki yang memang lebih berisiko untuk mengalami infark miokard akut akan berisiko juga untuk meninggal di malam hari.

Kematian akibat infark miokard juga memiliki pola yang khas jika dilihat berdasarkan musim. Musim adalah rentang waktu atau peristiwa dengan cuaca yang paling sering terjadi atau mencolok pada suatu periode, misalnya musim hujan dengan periode waktu yang banyak terjadi hujan, musim kemarau dengan periode waktu yang sedikit hujan, musim dingin periode waktu dengan suhu udara yang rendah dan musim panas periode waktu dengan suhu udara yang tinggi. Indonesia masuk dalam negara tropis dengan variasi regional yang

signifikan, dengan periode musim kemarau pada bulan April hingga Agustus, dan periode musim hujan pada bulan September hingga Maret. Namun, pemanasan global yang terjadi saat ini telah membuat musim menjadi agak sulit untuk diprediksi.¹⁵

Perubahan iklim memiliki berbagai efek negatif pada kesehatan, termasuk kesehatan jantung. Kejadian ini berdampak pada orang yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, orang yang melakukan tuntutan fisik pekerjaan dan orang tua sangat rentan. Sejumlah paparan bahaya mempengaruhi kesehatan yang berbeda dan terkait efek pada kesehatan disebabkan oleh kondisi iklim. Suhu yang terlalu rendah dan tinggi mempengaruhi penyakit jantung dan perubahan iklim sehingga dapat mempengaruhi pola penyakit jantung pada beberapa orang. Misalnya seseorang dengan tingkat pekerjaan berat yang memiliki comorbid penyakit kardiovaskular seperti infark miokard akut dan gagal jantung menjadi sangat rentan terhadap peningkatan suhu sehingga sangat berisiko bagi kesehatan jantung.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan 50 kasus (55,6%) terjadi pada musim hujan. Pada uji bivariat didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan musim saat terjadinya kematian pada infark miokard akut. Penelitian di Amerika Utara dan Eropa menunjukkan bahwa penurunan suhu akan meningkatkan risiko kematian pada penyakit kardiovaskular. Paparan suhu dingin menginduksi peningkatan denyut jantung, tekanan darah, vasokonstriksi perifer, konsentrasi fibrinogen plasma, kadar kolesterol darah, viskositas trombosit, dan jumlah sel darah merah. Perubahan sistem saraf simpatis dan respons hemodinamik terhadap stres dingin dapat berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan suhu dingin. Hal tersebut yang akan meningkatkan risiko kematian pada penyakit jantung khususnya infark miokard akut.¹⁷ Sama halnya dengan jam terjadinya kematian, laki-laki yang memang lebih berisiko untuk mengalami infark miokard akut akan berisiko juga untuk meninggal di musim hujan.

Terdapat keterbatasan dalam pada penelitian ini karena hanya dilakukan uji bivariat hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut. Masih ada faktor-faktor lain yang juga mungkin mempunyai hubungan dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut misalnya usia maupun status gizi dari penderita yang tidak dianalisis pada penelitian ini. Sehingga untuk penelitian kedepannya bisa ditambahkan variabel-variabel tersebut yang kemudian dilakukan analisis multivariat untuk mencari prediktor faktor-faktor yang berhubungan dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

SIMPULAN

Kematian akibat infark miokard akut banyak terjadi pada laki-laki, di malam hari dan pada musim hujan. Terdapat hubungan jenis kelamin dengan waktu kematian pada kematian akibat infark miokard akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. International classification of diseases (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Iswara RAFW, Sadad AR, Rohmah IN, Bhima SKL. Kematian Mendadak Akibat Kardiomiopati Hipertrofi Pada Dewasa Muda. *Medica Hospitalia J. Clin. Med* 2020; 7(2):470-5.
3. Wilhelm M et al. Sudden cardiac death in forensic medicine - swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Medical Weekly* 2015; 145: 1-6.
4. Zaman S, Kovoor P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation*. 2014 Jun 10; 129(23): 2426-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007497. PMID: 24914016.
5. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376(21): 2053-64.
6. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Global Health* 2017; 2:e000298.
7. Fadlilah S, Sucipto A, Amestiasih T. Usia, Jenis Kelamin, Perilaku Merokok, dan IMT Berhubungan dengan Resiko Penyakit Kardiovaskular. *Jurnal Keperawatan* 2019; 11(4): 261-268.
8. Senthilnathan S, Sathiyasegar K. Circadian Rhythm and Its Importance in Human Life. *SSRN Electronic Journal* 2019. 10.2139/ssrn.3441495.
9. Ambarwati, R. Tidur, Irama Sirkadian & Metabolisme Tubuh. *Jurnal Keperawatan* 2017; 10(3):42-46.
10. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19, 453-469. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>.
11. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol* 2015; 6(71):1-7.
12. Koroboki E, Manios E, Psaltopoulou T, Vemmos K, Michas F, Alexaki E et al. Circadian Variation of Blood Pressure and Heart Rate. in Normotensives, White-Coat, Masked, Treated and Untreated Hypertensives. *Hellenic Journal of Cardiology* 2012; 53:432-38.
13. Buurma M, van Diemen JJK, Thijs A, Nurmans ME, Bonten TN. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. *Front Cardiovasc Med* 2019. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00084>
14. Lavie P, Schnall R, Sheffy J. et al. Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med* 2000; 6 (6 0 6) . <https://doi.org/10.1038/76135>.
15. Wirjohamidjojo S, Swarinoto Y. *Iklim Kawasan Indonesia*. Jakarta : Badan Meteorologi Klimatologi dan Geofisika; 2010.
16. Blois JD, Kjellstrom T, Agewall S, Ezekowitz JA, Armstrong PW, Atar D. The effects of Climate Change on Cardiac Health. *International Journal* 2015; 131: 209-17.
17. Atsumi A, Ueda K, Irie F, Sairenchi T, Iimura K, Watanabe H, et al. Relationship between cold temperature mortality, with assessment of effect modification by individual characteristic. *Circulation Journal* 2013; 77: 1854-61.



Original Article

Pemberian Krim Ekstrak *Moringa oleifera* L. pada Tikus dengan Luka Insisi: Studi terhadap Kadar IL-1, IL-10 dan rasio IL-1:IL-10

Frederick Surya Utoyo¹, Udin Bahrudin², Yan Wisnu Prajoko³,
Endang Mahati⁴, Nani Maharani⁴

¹Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Bagian Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

⁴Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.778>

Diajukan : 13 Juli 2022
Diterima : 20 Oktober 2022

Afiliasi Penulis:
Bagian Farmakologi dan Terapi,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:
Nani Maharani
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Jawa Tengah
Indonesia

E-mail:
maharani.nani@fk.undip.ac.id

Latar belakang : Saat ini, berbagai tanaman asli Indonesia dikembangkan sebagai bahan perawatan luka untuk hasil penyembuhan yang lebih baik. Salah satunya, yaitu *Moringa oleifera* L., yang merupakan tanaman asli Indonesia serta berpotensi dapat membantu penyembuhan luka melalui regulasi jalur sitokin inflamasi, interleukin (IL)-1 dan IL-10. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Moringa oleifera* L. terhadap IL-1, IL-10, dan rasio IL-1: IL-10 di jaringan kulit, pada tikus dengan luka insisi.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain *post test only controlled group* dengan sampel berupa 15 tikus Wistar yang dilakukan luka insisi. Sampel dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan: perawatan luka dengan *framycetin sulphate* (KP), krim ekstrak *Moringa oleifera* L. 15% (M), dan krim plasebo (KN). Pengukuran kadar IL-1, IL-10, dan rasio IL-1: IL-10 dilakukan pada hari ke-10 perlakuan melalui pengambilan jaringan.

Hasil : Kadar IL-1 pada kelompok perlakuan (M) tidak berbeda bermakna dibanding KN dan KP (33,56±4,68 vs 40,92±27,32 vs 30,23±3,92 pg/mL, $p=0,543$). Kelompok KP memiliki IL-10 lebih tinggi dibandingkan kelompok M dan KN (113,95±9,38; 91,75±5,65 dan 94,93±2,39 pg/mL, $p<0,001$), dan tidak didapatkan perbedaan antara kelompok M dan KN ($p=0,296$). Rasio IL-1: IL-10 kelompok KP, M, dan KN tidak menunjukkan perbedaan bermakna (0,27±0,05, 0,37±0,06 dan 0,44±0,30, $p=0,249$).

Simpulan : Pemberian ekstrak *Moringa oleifera* L. secara topikal tidak mempengaruhi kadar IL-1 dan rasio IL-1 : IL-10 di jaringan kulit tikus dengan luka insisi. Kadar IL-10 di jaringan kulit tidak berbeda dibanding kelompok kontrol negatif, serta lebih rendah dibanding kelompok *framycetin sulphate*.

Kata kunci : Luka insisi, *Moringa oleifera* L., perawatan luka

The Application of *Moringa oleifera L.* Cream on Rats with Incision Wound: Study on the IL-1 Level, IL-10 Level and IL-1:IL-10 ratio

Abstract

Background : Nowadays, some natural herbs from Indonesia have been explored to develop wound treatment materials that results in a better wound healing outcome. *Moringa oleifera L.* is a herb from Indonesia which may improve the outcome of wound treatment through regulation of inflammatory cytokine including interleukin (IL)-1 and IL-10. This study was aimed to evaluate the effect of *Moringa oleifera L.* extract on the level of IL-1, IL-10 and IL-1: IL-10 ratio in rats' incision wound tissue.

Methods : This study used a post-test only controlled group design with 15 Wistar rats which undergo incision wound on skin. Rats were divided into 3 groups, i.e. the wound dressing with framycetin sulphate (KP) group, *Moringa oleifera L.* 15% cream (M) group, and placebo cream (KN) group. The level of IL-1, IL-10, and IL-1: IL-10 ratio from wound tissue were measured on the day-10 after incision.

Results : The IL-1 level in treatment group (M) was not significantly different compared to KN and KP group (33.56 ± 4.68 ; 40.92 ± 27.32 ; 30.23 ± 3.92 pg/mL, respectively, $p=0.543$). The level of IL-10 in the KP group was significantly higher than other groups (113.95 ± 9.38 ; 91.75 ± 5.65 ; and 94.93 ± 2.39 pg/mL, respectively, $p<0.001$), and there was no significant difference between M and KN group ($p=0.296$). The IL-1: IL-10 ratio of KP, M, and KN groups were not significantly different (0.27 ± 0.05 ; 0.37 ± 0.06 ; and 0.44 ± 0.30 , respectively, $p=0.249$).

Conclusion : Topical application of *Moringa oleifera L.* extract cream did not significantly affect the IL-1 level and the IL-1:IL-10 ratio in skin tissue of rats with incision wound. Moreover, the IL-10 level was not significantly different compared to negative control group, but lesser than framycetin sulphate's.

Keywords : *Moringa oleifera L.*, incision wound, wound dressing

PENDAHULUAN

Pengembangan produksi tanaman obat saat ini berkembang pesat dan dipengaruhi oleh anggapan masyarakat tentang efek samping yang relatif lebih kecil dalam penggunaan obat herbal.¹ *Moringa oleifera L.*, atau dikenal dengan nama tanaman kelor, merupakan tanaman yang dapat tumbuh dan berkembang di daerah tropis termasuk di Indonesia.² Penggunaan daun kelor sangat beragam, yaitu sebagai obat-obatan tradisional yang memiliki sifat antioksidan, antibakteri, dan antijamur, biopestisida, meningkatkan nutrisi makanan, dan pupuk.³

Moringa oleifera L. telah diuji dan memiliki efek positif dalam penyembuhan luka pada tikus dengan berbagai kondisi, termasuk kondisi yang menghambat penyembuhan luka seperti komorbid diabetes dan penggunaan dexamethason.^{4,5} Biji, akar, kulit, dan daun tanaman kelor juga menunjukkan aktivitas dalam penghambatan berbagai bakteri, seperti *S. aureus*, *Pseudomonas sp.*, dan *E. coli*.^{1,6} Daun kelor memiliki fungsi dalam menurunkan kadar interleukin-1 (IL-1) dan meningkatkan kadar interleukin-10 (IL-10).^{7,8}

Berbagai senyawa aktif yang terkandung dalam *Moringa oleifera L.* berperan dalam penyembuhan luka. Senyawa kuersetin, tannin, dan saponin berperan dalam proses inflamasi maupun pembentukan matriks ekstraseluler.⁹ Penggunaan ekstrak daun kelor juga memberikan pengaruh pada kadar IL-1 dan IL-10 pada kondisi penyakit kronis, seperti steatohepatitis non-alkoholik.¹⁰ Lebih lanjut, IL-1 dan IL-10 mungkin dapat mempengaruhi penyembuhan luka.

Luka insisi merupakan luka yang dihasilkan akibat pemisahan jaringan kulit oleh benda tajam yang memiliki panjang yang lebih besar dibandingkan lebar dari luka. Penggunaan model luka insisi memberikan gambaran penyembuhan luka secara primer dan dapat digunakan untuk mengevaluasi terapi topikal, terutama dalam parameter histologi maupun biokimia.¹¹ Beberapa rekomendasi perawatan luka paska bedah yang telah ada berbeda-beda dalam hal teknik dan level rekomendasi, misalnya dalam penggunaan profilaksis antibiotik, pembersihan luka paska bedah, penggunaan *dressing*, debridement, hingga penggunaan analgetik.¹²⁻¹⁵ Beberapa macam produk perawatan luka, seperti penggunaan salep berbasis perak pada luka akut, aplikasi tekanan negatif pada luka luas, maupun penggunaan terapi hiperbarik, belum disertai bukti rekomendasi yang kuat.^{16,17} Penggunaan berbagai metode yang tidak tepat dapat menyebabkan proses perawatan menjadi tidak efektif serta tidak optimal.¹⁷ Pada studi ini diteliti apakah pemberian ekstrak daun kelor topikal dapat mempengaruhi kadar IL-1 dan IL-10 pada jaringan yang luka.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dengan *Ethical Clearance* No. 141/EC/H/FK-UNDIP/XII/2021.

Desain yang digunakan adalah *post test-only controlled group* dengan menggunakan 15 ekor tikus Wistar sebagai sampel. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok

perlakuan: kelompok perawatan luka dengan *framycetin sulphate* (KP), krim ekstrak *Moringa oleifera L.* 15% (M), dan plasebo (KN).

Krim ekstrak *Moringa oleifera L.* dibuat dengan melakukan ekstraksi dari daun *Moringa oleifera L.* yang dibudidayakan di area Kota Pekalongan dengan ketinggian 1 meter diatas permukaan laut menggunakan etanol 96%. Sebanyak 7,5 gram ekstrak tersebut digunakan untuk membuat krim dengan konsentrasi 15% sebanyak 50 gram dengan bahan campuran berupa: *carboxymethyl cellulose sodium* (CMC-NA) 0,5 gram, asam stearat 5 gram, parafin 4 gram, vaselin album 3 gram, trietanolamin 0,5 gram, sorbitan monostearat 1 gram, niqapin secukupnya, dan aquades hingga total campuran 50 gram. Bahan campuran digunakan dengan jumlah yang sama untuk membentuk krim plasebo.

Luka insisi dilakukan pada punggung tikus dengan menggunakan skalpel dan kemudian dilakukan penjahitan luka secara *simple interrupted* menggunakan benang *silk* no. 3/0 dan jarum *curved* no. 9. Perawatan luka dilakukan sebanyak 3 kali per hari selama 10 hari menggunakan *cotton buds*. Setelah hari ke-10, jaringan kulit diambil sebanyak 1 gram untuk dilakukan pengukuran kadar IL-1, IL-10 dan rasio IL-1: IL-10 menggunakan metode ELISA.

Data dikumpulkan dan diolah menggunakan program statistik SPSS versi 23.0. Uji homogenitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk* dengan uji beda menggunakan ANOVA apabila berdistribusi normal dan uji *Kruskal Wallis* bila tidak berdistribusi normal. Nilai signifikansi dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$.

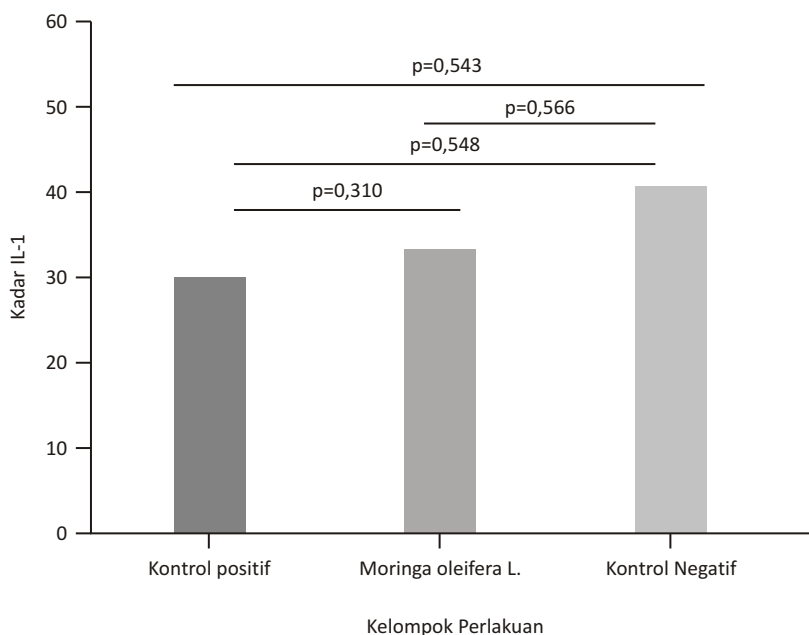
HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama perlakuan, seluruh hewan coba dalam kondisi baik, dan tidak ada yang mati/dieksklusi. Hasil pemeriksaan kadar IL-1 dan IL-10 jaringan dengan ELISA, dan hasil perhitungan rasio IL-1 dan IL-10 disajikan dalam sub bagian sebagai berikut:

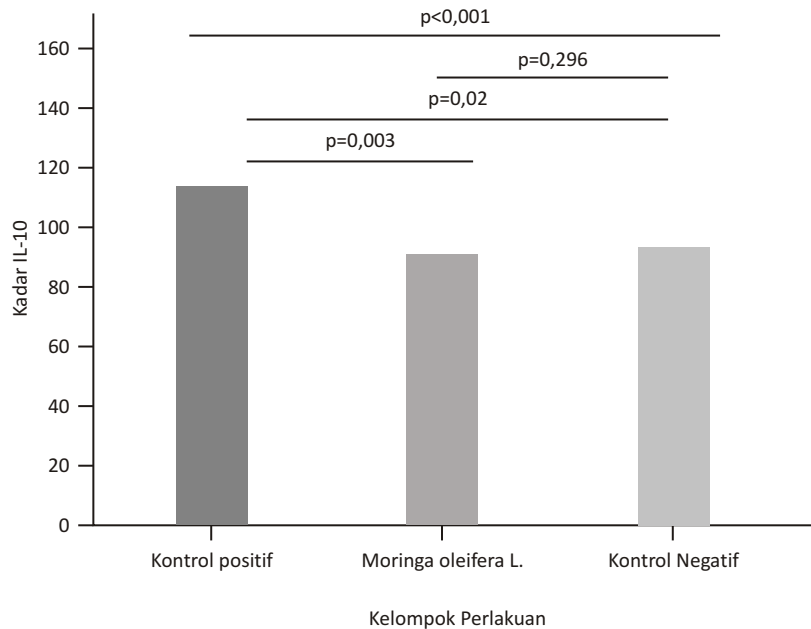
Kadar IL-1

Hasil pengukuran kadar IL-1 pada kelompok kontrol positif, perlakuan, dan kontrol negatif secara berturut-turut adalah $30,23 \pm 3,92$ pg/mL, $33,56 \pm 4,68$ pg/mL, dan $40,92 \pm 27,32$ pg/mL. Hasil uji perbedaan dengan uji *Kruskal-Wallis* antara ketiga kelompok menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Kadar IL-1 kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,566$ dan $p=0,543$). Antara kelompok perlakuan dan kontrol positif, juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,310$).

Pada penelitian ini, pemberian ekstrak kelor tidak memberikan perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif maupun kelompok kontrol positif. Penelitian oleh Azevedo pada tahun 2019 mengamati peran ekstrak *Moringa oleifera L.* dengan kadar 10% terhadap IL-1 serum pada penyembuhan luka. Pemberian ekstrak *Moringa oleifera L.* secara topikal pada tikus tanpa diabetes menunjukkan kadar IL-1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang hanya diberikan salin, demikian pula pada model diabetes. Hal tersebut sejalan dengan temuan pada studi kali ini, yaitu terdapat kadar IL-1 yang lebih



Gambar 1. Grafik Kadar IL-1 pada Kelompok Kontrol Positif (*framycetin sulphate*), Perlakuan (*Moringa oleifera L.*), dan Kontrol Negatif (tanpa perlakuan).



Gambar 2. Grafik Kadar IL-10 pada Kelompok Kontrol Positif, Perlakuan (*Moringa oleifera L.*), dan Kontrol Negatif

rendah pada pemberian *Moringa oleifera L.*, meskipun tidak berbeda signifikan.^{4,18} Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan lama pemberian dan lokasi pengamatan.

Penurunan kadar IL-1 oleh ekstrak *Moringa oleifera L.* dapat diperantarai oleh kandungan kuersetin. Studi analisis penggunaan kuersetin pada kultur sel HaCaT dari jaringan luka menunjukkan penurunan produksi IL-1 setelah pemberian kuersetin dengan dosis 1 μ M. Penurunan tersebut tampak signifikan pada hari ke-3 dan hari ke-7 serta kembali ke nilai dasar sebelum perlakuan pada hari ke-14.¹⁹ Penggunaan kuersetin dengan konsentrasi 20 μ g/mL dapat menghambat produksi IL-1 pada sel keratinosit manusia yang terpapar sinar ultraviolet B.²⁰ Ekstrak etanol *Moringa oleifera L.* memiliki kandungan kuersetin sebanyak 0,45–8,33 mg/100 g daun.^{21,22} Namun, pada studi ini belum dilakukan pengukuran kadar kuersetin pada produk jadi yang digunakan.

Ketika terjadi perlukaan, jaringan yang mengalami kerusakan akan mengekspresikan *damaged-associated molecular pattern* (DAMP). Partikel tersebut akan dikenali oleh reseptor pada sel imun innate, seperti sel NK dan sel dendritik pada jaringan sekitar untuk mengaktifkan jalur inflamasi. Jalur respon yang menangani proses aktivasi tersebut adalah NF- κ B, yang dapat berfungsi dalam regulasi dan produksi gen oleh nukleus, termasuk interleukin. Pengenalan kerusakan jaringan akan menstimulasi jalur NF- κ B untuk terfosforilasi menjadi subunit I κ B yang lebih lanjut terpecah menjadi protein p50. Protein tersebut kemudian akan berpengaruh pada proses transkripsi pro-IL-1 oleh nukleus. Keberadaan kerusakan mitokondria maupun

spesies oksigen reaktif (ROS) akan memicu terbentuknya inflamasome yang berperan untuk mematurasi pro-IL-1 menjadi IL-1 dan menimbulkan proses inflamasi, yang selanjutnya akan berperan dalam gangguan penyembuhan luka.²³ Selain itu, keberadaan ROS dapat secara langsung memfosforilasi I κ B untuk memproduksi IL-1.²⁴ Hambatan ROS oleh senyawa flavonoid, tannin, dan kuersetin pada ekstrak *Moringa oleifera L.* menyebabkan berkurangnya produksi dan aktivasi dari IL-1.

Framycetin sulphate merupakan metode perawatan luka yang dapat digunakan untuk luka superfisial yang bersih. Metode tersebut dapat merangsang penutupan luka dengan memberikan lingkungan yang lembab. Lingkungan luka yang lembab mendukung reepitelisasi, baik migrasi maupun proliferasi dari sel epitel.²⁵ Kondisi lembab menyebabkan peningkatan migrasi dari neutrofil dan membantu eliminasi debris. Pengamatan pada jaringan luka yang dirawat dengan kondisi basah dan lembab menemukan peningkatan jumlah sel neutrofil dan keratinosit pada luka yang dirawat pada kondisi lembab. Selain itu, kondisi lembab pada luka dapat membuat retensi dari faktor pertumbuhan. Kedua hal tersebut diduga berperan dalam penurunan inflamasi dan durasi dari fase inflamasi serta proliferasi pada luka yang dirawat pada kondisi lembab.^{26–28} Belum ada studi yang mengamati hubungan *framycetin sulphate* dengan kadar interleukin secara langsung. Studi ini memberikan gambaran baru bahwa terdapat potensi IL-1 dalam proses penyembuhan luka yang dihasilkan oleh *framycetin sulphate*.

Studi tentang perbaikan luka yang dirawat dengan *framycetin sulphate* menunjukkan adanya

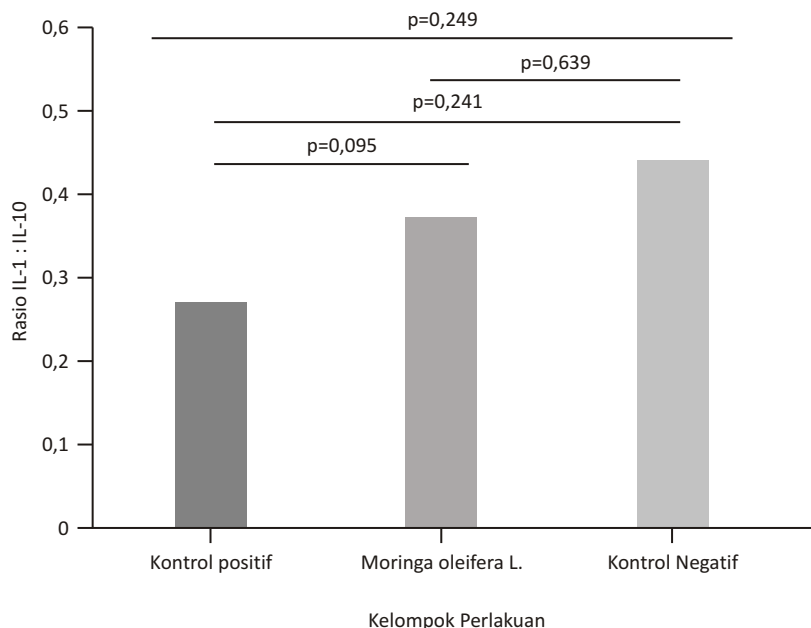
perbaikan luka pada hari ke-10.²⁹ Studi lain menunjukkan perubahan kelembaban pada hari ke-0 perawatan. Namun, studi tersebut melakukan *follow-up* dengan interval 30 hari.³⁰ Belum ada studi yang mengamati perubahan kelembaban pada luka akut yang dirawat dengan *framycetin sulphate* dengan interval yang lebih singkat. Penggunaan krim ekstrak *Moringa oleifera L.* dapat menurunkan kehilangan air transepidermal dan meningkatkan hidrasi kulit, namun, efek tersebut baru tampak pada penggunaan lebih dari 2 minggu.³¹ Hasil yang diperoleh pada penelitian ini telah mengarah pada kondisi yang diharapkan, namun pengamatan dengan jangka waktu lebih panjang mungkin diperlukan untuk mendapatkan efek ekstrak *Moringa oleifera L.* yang lebih baik.

Kadar IL-10

Kelompok kontrol positif, perlakuan, dan kontrol negatif memiliki kadar IL-10 secara berturut-turut adalah 113,95±9,38 pg/mL, 91,75±5,65 pg/mL, dan 94,93±2,39 pg/mL. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara ketiga kelompok ($p < 0,001$). Kadar IL-10 pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p = 0,296$). Dalam hal ini, pemberian ekstrak *Moringa oleifera L.* tidak berpengaruh terhadap kadar IL-10 yang merupakan sitokin anti inflamasi. Kadar IL-10 pada kelompok kontrol positif lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok perlakuan ($p = 0,003$), maupun kelompok kontrol negatif ($p = 0,02$).

Kadar IL-10 pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Moringa oleifera L.* tidak lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif sebagaimana diharapkan. Hasil tersebut berbeda dengan studi pengamatan profil anti-inflamatori dari *Moringa oleifera L.* pada sel makrofag murine. Ekstrak *Moringa oleifera L.* tampak dapat meningkatkan kadar IL-10 pada sel makrofag yang diinduksi dengan lipopolisakarida. Peningkatan IL-10 bersifat *dose-dependent*, dimana semakin tinggi kadar ekstrak, peningkatan kadar IL-10 juga makin tinggi.³² Studi lainnya oleh Gondo pada tahun 2021 menemukan bahwa ekstrak *Moringa oleifera L.* sebesar 800 mg/kgBB/hari selama 14 hari pada tikus yang hamil dengan diabetes melitus, dapat meningkatkan kadar IL-10 sebesar 7,211 mIU/mL.³³ Studi ini menggunakan sediaan *Moringa oleifera L.* topikal dan mengamati pengaruhnya terhadap IL-10. Belum ada studi lain yang mengamati penggunaan sediaan topikal dengan kadar IL-10.

Kandungan kuersetin diketahui dapat mempengaruhi IL-10 pada proses penyembuhan luka. Pengamatan pada tikus yang dilakukan penyayatan menunjukkan pemberian kuersetin 0,3% satu kali tiap hari selama 20 hari memberikan perbaikan luka yang lebih cepat disertai peningkatan kadar IL-10. Peningkatan kadar IL-10 pada penggunaan kuersetin topikal terjadi pada hari ke-7 paska inisiasi.³⁴ Studi pada kultur sel HaCaT juga menunjukkan penurunan IL-10 paska pemberian kuersetin dengan dosis 1,5µM.³⁵ Ekstrak *Moringa oleifera L.* juga memiliki kandungan katekin, yang termasuk dalam keluarga tannin, sebagai



Gambar 3. Grafik Rasio IL-1: IL-10 pada Kelompok Kontrol Positif, Perlakuan (*Moringa oleifera L.*), dan Kontrol Negatif.

antiinflamasi. Penggunaan katekin dalam bentuk *epigallo-3-gallate* (EGCG) 10µg/mL topikal pada luka tikus dengan diabetes menunjukkan peningkatan pada kadar IL-10 setelah 14 hari. Aplikasi pada konsentrasi tersebut setelah fase inflamasi dari perlukaan berlangsung atau hari ke-4 setelah perlukaan tetap menunjukkan peningkatan kadar IL-10 pada hari ke-8.³⁶ Kandungan EGCG pada ekstrak etanol daun *Moringa oleifera L.* berkisar antara 141,86–213,08 mg/100 g berat kering.³⁷ Kadar kuersetin dan EGCG pada produk jadi yang digunakan pada studi ini belum dilakukan pengukuran.

Pada keadaan luka, DAMP dikenali oleh *toll-like receptor* (TLR), yang kemudian akan mengaktifasi jalur *TIR-domain-containing adaptor protein* (TIRAP) atau yang disebut juga sebagai *MyD88 adaptor-like*. Protein tersebut akan melakukan fosforilasi pada jalur TPL2/MEK/ERK/RSK dan berakhir pada aktivasi protein CREB. Protein CREB pada nukleus berperan dalam transkripsi dari IL-10.³⁸ Aktivasi dari jalur CREB dapat secara langsung dihambat oleh ROS, yang menyebabkan penurunan IL-10.³⁹ Lebih lanjut, keberadaan dari IL-10 dapat mensupresi jalur NF-κB. Selain itu, jalur NF-κB pada kondisi didapatkan adanya IL-17 dapat berperan dalam perubahan sel makrofag menjadi tipe 2 (M2) yang merupakan sel memproduksi IL-10.⁴⁰ Hambatan pada ROS seharusnya dapat meningkatkan produksi dari IL-10. Namun, ekstrak *Moringa oleifera L.* dapat menghambat jalur MEK/ERK/RSK yang berperan dalam penurunan *signal* produksi dari IL-10.⁴¹ Sementara itu, produksi IL-10 oleh NF-κB dimungkinkan dipengaruhi oleh keberadaan IL-17, yang pada studi ini belum dikaji. Mekanisme pengaruh *Moringa oleifera L.* terhadap kadar IL-10 perlu diteliti lebih lanjut.

Rasio IL-1: IL-10

Kelompok kontrol positif, perlakuan, dan kontrol negatif memiliki kadar IL-10 secara berturut-turut adalah 0,27±0,05 pg/mL; 0,37±0,06 pg/mL; dan 0,44±0,30 pg/mL. Rasio IL-1 : IL-10 pada kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan kontrol negatif, namun tidak berbeda bermakna ($p=0,639$). Sementara itu, rasio IL-1: IL-10 pada kelompok kontrol positif lebih rendah secara tidak bermakna dibandingkan kontrol negatif ($p=0,241$) maupun perlakuan ($p=0,095$). Analisis statistik dengan uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara ketiga grup ($p=0,249$).

Rasio IL-1:IL-10 pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Moringa oleifera L.* menunjukkan nilai yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif dan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif. Faktor-faktor yang mempengaruhi komponen IL-1 dan IL-10 akan berkaitan dengan hasil temuan pada parameter rasio. Studi oleh Al-ghurabi mengungkapkan rasio IL-1:IL-10 yang semakin tinggi menunjukkan terjadinya suatu proses patologi yang bersifat kronis.⁴²

Penurunan rasio pada kelompok pemberian ekstrak *Moringa oleifera L.* menunjukkan terdapatnya kemungkinan luka tidak berprogress pada kondisi kronis. Hal tersebut sejalan dengan temuan pada kelompok kontrol positif.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak *Moringa oleifera L.* secara topikal tidak mempengaruhi kadar IL-1 dan rasio IL-1 : IL-10 di jaringan kulit tikus dengan luka insisi. Kadar IL-10 di jaringan kulit tidak berbeda dibanding kelompok kontrol negatif, serta lebih rendah dibanding kelompok *framycetin sulphate*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wigunarti AH, Pujiyanto S, Supriyadi A, Dima LLRH, Lolo WA. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun kelor (*moringa oleifera l.*) terhadap bakteri *escherichia coli* dan *staphylococcus aureus*. [Antibacterial activity test of *moringa oleifera l.* extracts on *escherichia coli* and *staphylococcus aureus*]. *Pharmacon*. 2016;5(2):282–9. Indonesian
2. Isnain W, Muin N. Ragam manfaat tanaman kelor (*moringa oleifera lamk*) bagi masyarakat. [Benefits of *moringa oleifera l.*] *Info Tek Eboni*. 2017;14(1):63–75. Indonesian
3. Riastiwi I, Damayanto IPGP, Ridwan, Handayani T, Leksonowati A. *Moringa oleifera* distribution in java and lesser sunda islands attributed with annual rainfall. *Biosaintifika J Biol Biol Educ*. 2018;10(3):613–21.
4. Azevedo ÍM, Araújo-Filho I, Teixeira MMA, Moreira MDF de C, Medeiros AC. Wound healing of diabetic rats treated with *moringa oleifera* extract. *Acta Cir Bras*. 2018;33(9):799–805.
5. Lambale V, Kumar U. Effect of *moringa oleifera lam.* on normal and dexamethasone suppressed wound healing. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(1 SUPPL.):S219–23.
6. Abdalla AM, Alwasilah HY, Mahjoub RAH, Mohammed HI, Yagoub M. Evaluation of antimicrobial activity of *moringa oleifera* leaf extracts against pathogenic bacteria isolated from urinary tract infected patients. *J Adv Lab Res Biol*. 2016;7(2):47–51.
7. Karthivashan G, Kura AU, Arulselvan P, Isa NM, Fakurazi S. The modulatory effect of *moringa oleifera* leaf extract on endogenous antioxidant systems and inflammatory markers in an acetaminophen-induced nephrotoxic mice model. *PeerJ*. 2016;2016(7):1–18.
8. Nilamsari RV, Adharini WI, Lestari ND, Tsuboi H, Rifa'i M. Combination *moringa oleifera* extract and ifalmin as potential formulation of preventing inflammation in diabetic mice model. *J Exp Life Sci*. 2020;10(1):37–42.
9. Erwiyani AR, Haswan D, Agasi A, Karminingtyas SR. Pengaruh sediaan gel dan krim ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera lamk*) terhadap penurunan luas luka bakar pada tikus. [The effect of *moringa oleifera l.* ethanol extract gel and cream on rat's burn wound area] *Indones J Pharm Natural Prod*. 2020;03(June):41–52. Indonesian
10. Xiao X, Wang J, Meng C, Liang W, Wang T, Zhou B, et al. *Moringa oleifera lam* and its therapeutic effects in immune disorders. *Front Pharmacol*. 2020;11(December):1–9.
11. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair Regen*. 2004;12(6):591–9.
12. National Institute of Health and Care Excellence. Surgical site infections: prevention and treatment CG74. *Clin Guidel*.

- 2020;(August). 1-75
13. Bonnar P, Dhar P, Rotstein O, Morris A, Downing M, Pearsall E, *et al.* Surgical Site infection prevention: a clinical practice guideline. *Best Practice in Surgery.* 2017;1-50
 14. Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect.* 2017;95(2):135-6.
 15. Gillespie BM, Bull C, Walker R, Lin F, Roberts S, Chaboyer W. Quality appraisal of clinical guidelines for surgical site infection prevention: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(9):1-17.
 16. Harvey G, McInnes E. Disinvesting in ineffective and inappropriate practice: the neglected side of evidence-based health care? *Worldviews Evidence-Based Nurs.* 2015;12(6):309-12.
 17. Gillespie BM, Walker RM, McInnes E, Moore Z, Eskes AM, O'Connor T, *et al.* Preoperative and postoperative recommendations to surgical wound care interventions: A systematic meta-review of cochrane reviews. *Int J Nurs Stud.* 2020;102.
 18. Tofiq SA, Azeez HA, Othman HH. Wound healing activities of moringa oleifera leaves extract cultivated in kurdistan region-iraq. *Jordan J Biol Sci.* 2021;14(4):637-45.
 19. Yin G, Wang Z, Wang Z, Wang X. Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions. *Exp Dermatol.* 2018;27(7):779-86.
 20. Hatahet T. Comparison of topical quercetin nanoformulations for skin protection: Human health and pathology [dissertation]. [France]. Universtiy Montpellier; 2018. 104 p.
 21. Fatmawati A dan NPA. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera* lam) dengan metode kromatografi lapis tipis densitometri. [Total flavonoid from ethanol extract of moringa oleifera l. using thin layered chromatography densitometry]. *Proc Conf Matern Healthc Pharm.* 2019;1(1):1-7. Indonesian
 22. Djahilape SR, Suprijono A, Wulan AAH. Perbedaan aktivitas antioksidan ekstrak etanol dan fraksi etil asetat daun kelor (*moringa oleifera* lam) serta penetapan kadar flavonoid total. [Difference antioxidant activity of ethanol extract and ethyl acetate fraction extract of moringa oleifera and its flavonoid level]. *Media Farm Indones.* 2018;11(1):1014-23. Indonesian
 23. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2(March):1-9.
 24. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-15.
 25. Kavitha KV. Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach. *World J Diabetes.* 2014;5(4):546.
 26. Junker JPE, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet, and dry environments. *Adv Wound Care.* 2013;2(7):348-56.
 27. Ousey K, Cutting KF, Rogers AA, Rippon MG. The importance of hydration in wound healing: Reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care.* 2016;25(3):122-30.
 28. Marlene V. Moist Wound Healing : Past and present. *Wound care canada.* 2010;10(2):12-9.
 29. Mohan M, Jailani M, Amirsyah M. Comparison of effectiveness of silver sulfadiazine and gentamicin on abrasion wound healing. *J Rekonstruksi dan Estet.* 2021;4(1):20.
 30. Hasatsri S, Angspatt A, Aramwit P. Randomized clinical trial of the innovative bilayered wound dressing made of silk and gelatin: safety and efficacy tests using a split-thickness skin graft model. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2015;2015:1-8.
 31. Ali A, Akhtar N, Khan MS, Rasool F, Iqbal FM, Khan MT, *et al.* Moisturizing effect of cream containing moringa oleifera (sohajana) leaf extract by biophysical techniques: In vivo evaluation. *J Med Plants Res.* 2013;7(8):386-91.
 32. Fard M, Arulselvan P, Karthivashan G, Adam S, Fakurazi S. Bioactive extract from moringa oleifera inhibits the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *Pharmacogn Mag.* 2015;11(44):556.
 33. Gondo HK. Moringa leaf powder (*moringa oleifera*) decrease of inflammation plasma cytokine of pregnant rats with diabetes mellitus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9:1043-6.
 34. Kant V, Jangir BL, Kumar V, Nigam A, Sharma V. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors. *Growth Factors.* 2020;38(2):105-19.
 35. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol.* 2020;33(2):69-79.
 36. Huang YW, Zhu QQ, Yang XY, Xu HH, Sun B, Wang XJ, *et al.* Wound healing can be improved by (2)-epigallocatechin gallate through targeting Notch in streptozotocin-induced diabetic mice. *FASEB J.* 2019;33(1):953-64.
 37. Ahmed KS, Jahan IA, Jahan F, Hossain H. Antioxidant activities and simultaneous HPLC-DAD profiling of polyphenolic compounds from moringa oleifera lam. Leaves grown in Bangladesh. *Food Res.* 2021;5(1):401-8.
 38. Sanin DE, Prendergast CT, Mountford AP. IL-10 production in macrophages is regulated by a tlr-driven creb-mediated mechanism that is linked to genes involved in cell metabolism. *J Immunol.* 2015;195(3):1218-32.
 39. Özgen N, Guo J, Gertsberg Z, Danilo P, Rosen MR, Steinberg SF. Reactive oxygen species decrease cAMP response element binding protein expression in cardiomyocytes via a protein kinase D1-dependent mechanism that does not require Ser133 phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2009;76(4):896-902.
 40. Shen J, Sun X, Pan B, Cao S, Cao J, Che D, *et al.* IL-17 induces macrophages to M2-like phenotype via NF- κ B. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4217-28.
 41. Sodvadiya M, Patel H, Mishra A, Nair S. Emerging insights into anticancer chemopreventive activities of nutraceutical moringa oleifera: molecular mechanisms, signal transduction and in vivo efficacy. *Curr Pharmacol Reports.* 2020;6(2):38-51.
 42. Al-ghurabi BH. Clinical relevance of il1b/ il-10 and tnf-alpha /il-10 ratio in chronic periodontitis patients of recent scientific. *International Journal of Recent Scientific Research.* 2018;8(September):1-4.



Original Article

Relationship Between Cognitive Dysfunction (MoCA-INA Score) with Disease Activity, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Bantar Suntoko¹, Suyantohadi¹, Elfian Rachmawati²,
Suharyo Hadisaputro³, Handono Kalim⁴

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine , University Diponegoro / Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

²Department of Internal Medicine, Faculty of medicine, University Diponegoro / Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

³Division of Tropical infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University Diponegoro/ Kariadi Hospital, Semarang Indonesia

⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University Brawijaya/ Saiful Anwar Hospital, Malang Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.799>

Accepted : August 10th, 2022

Approved : October 20th, 2022

Author Affiliation :

Division of Rheumatology,
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine , University Diponegoro /
Kariadi Hospital, Semarang
Indonesia

Author Correspondence :

Bantar Suntoko
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

Email Address :

bantar28@gmail.com

Background : Background: Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE) is one of the clinical manifestations affecting the brain in SLE, which the most frequent condition was cognitive dysfunction (CD). CD has a negative impact on the quality of life of SLE patients and causes impaired social function and reduced work productivity. Previous studies regarding correlation between cognitive dysfunction with disease activity, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) showed various results. The purpose of this study was to assess the correlation of CD using MoCA- INA score with disease activity (SLEDAI-2K score), ESR and CRP in SLE patients.

Methods : A cross-sectional study design was applied in this research. The subjects of this research were SLE patients measured by MoCA-INA score, SLEDAI-2K score, ESR, and CRP. Spearman rank correlation test was applied in this study to assess the relationship of the variables.

Result : The study subjects consisted of 53 women diagnosed with SLE with an average age of 34 years old. 49.1 % of the subjects had high school education background. There was a moderate significant correlation between MoCA-INA score and ESR ($r = -0.408$, $p = 0.002$) and also to CRP ($r = -0.314$ $p = 0.022$). There was no significant correlation of disease activity and MoCA-INA score ($r = -0.086$ $p = 0.539$).

Conclusion : The low levels of ESR and CRP were associated with CD in SLE patients.

Keywords : cognitive dysfunction, c-reactive protein, disease activity, erythrocyte sedimentation rate, systemic lupus erythematosus.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic prototype autoimmune disease that causes inflammation and tissue damage involving almost any organ or system. It is more common in women with a ratio of 10:1.¹ SLE affects many organs such as the skin, joints, kidneys, cardiac, nervous, serous glands, and vascular systems.² SLE has a complex pathological mechanism and a variety of clinical manifestations, ranging from mild mucocutaneous to severe multi-organ and central nervous system involvement.^{1,2}

Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE) is a frequent complication of SLE, characterized by various neurologic manifestations.³ NPSLE is diagnosed with a criterion of at least one of the nineteen clinical signs and symptoms as follows: seizures, cerebrovascular disorders, movement disorders (chorea), demyelinating syndrome, myelopathy, aseptic meningitis, cephalgia, cognitive disorders, mood disorders, psychosis, acute confusion, anxiety disorders, mononeuropathy, polyneuropathy, plexopathy, autonomic nervous system disorders, and mortality. Early detection of cognitive dysfunction is important in providing appropriate treatment for patients and preventing further cognitive deterioration.⁴ Cognitive dysfunction in SLE patients occurs because of the ischemic process and the inflammatory process.⁵

The course of SLE is characterized by a phase of remission and flare up, so monitoring of disease activity is necessary. Comprehensive treatment includes assessing disease activity to prevent disease progression, complications and provide optimal therapy.⁶ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K (SLEDAI-2K score) is one of the instruments that can be used in clinical practice and research has proven to be quite valid and sensitive.⁷ The SLEDAI-2K scoring system has 24 variables that describe 8 organ systems. Each variable is given a weighted value that varies, depending on the severity of the clinical manifestations that occur when the organ is disturbed. Kidney disorders, neurological disorders and vasculitis have a higher value than skin disorders. The higher the SLEDAI-2K score, the heavier it is and the more organs involved.⁸ Patients with increased disease activity will increase the ischemia process in the affected organs and causes inflammation, marked by the increased of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR).⁶⁻⁸

Several standard cognitive function measures have been developed, such as Montreal Cognitive Assessment (MoCA). MoCA has been adapted and validated in Indonesia into MoCA-INA is frequently applied as a quick screening tool to detect cognitive dysfunction in Indonesia.⁹ MoCA-INA has a good sensitivity and specificity for assessing cognitive function in adults. MoCA-INA evaluates multiple cognitive

functions such as attention and concentration, executive function, memory, language, visuospatial skills, conceptual thinking, and orientation. MoCA-INA was considered to have a higher sensitivity than MMSE.^{9,10}

Cognitive dysfunction has a negative impact on the quality of life of SLE patients and causes forgetfulness, impaired rapid thought processes, impaired social function and reduced work productivity. Early detection of cognitive dysfunction may improve the quality of life of SLE patients.¹¹

Elevated levels of CRP occur in 60% of cases of SLE that experience flare-ups (exacerbations) and are often associated with an increase in disease activity, including NPSLE.¹² ESR is a sign of an inflammatory process occurring in the patient's body. ESR will increase if there is any inflammation process occur. SLE patients experience systemic symptoms (including NPSLE) due to the systemic circulation of inflammatory mediators.¹³ By knowing what factors are associated and influential with cognitive dysfunction, it is hoped that it can contribute to the management of patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of cognitive dysfunction with disease activity and inflammatory biomarkers showed various results.^{11,14,15}

The purpose of this study was to assess the correlation of cognitive dysfunction (MoCA INA score) with disease activity (SLEDAI-2K score), ESR, and CRP in SLE patients. Cognitive disorders play a role in integrated thinking. If there is cognitive impairment, it will reduce the quality of life and social function. Therefore, the diagnosis of SLE cognitive disorder must be well recognized for appropriate management.

METHODS

Observational analytical cross-sectional study was used in this study. Subjects were SLE patients at the Rheumatology Clinic of Dr. Kariadi General Hospital Semarang during July to November 2021. A total of 53 consecutive patients, who included in the 2012 SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) classification criteria for SLE, were participated in this study. This study excluded samples with comorbid diseases and education below the elementary school.

The evaluation included disease activity evaluation using SLE Disease Activity Index-2K (SLEDAI-2K) score, and the cognitive function was assessed by using MoCA-INA test. Cognitive dysfunction was defined as score < 26/30, adjusted for duration of formal education. The CRP and ESR data were taken in the laboratory the same day as the assessment. SPSS version 16.0 for windows was used to assess the data. Data were analyzed using bivariate comparison test and Spearman rank correlation test.

The protocol of this research was accepted by the Ethics Committee of Dr. Kariadi Hospital (No: DP

0201/1.II / 7501/2021). All included participants written informed consent prior to join in this research. All works were managed following The Code of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

RESULTS

The total sample of this study was 53 people. These samples were female (100%). The age distribution in this study was divided by age less than 30 years old (41.5%), followed by 31–40 years old (26.4%), 41–50 years old (26.4%), and age >50 years old (5.7%). The majority of the sample had high school education (49.1%), followed by junior high school (43.4%), and bachelor's degree (7.5%).

There was no significant difference between MoCa-INA score and disease activity ($p: 0.057$), while MOCa-INA score with CRP and ESR were significant ($p < 0.001$) and ESR ($p: 0.001$).

Relative risk was measured using bivariate analysis concluded that increasing CRP in SLE patient

had 1.6-fold greater incidence of cognitive dysfunction. Whereas, increasing ESR in SLE patient had 2.4-fold greater incidence of cognitive dysfunction (Table 3).

In this study, SLEDAI-2K scores range from 0 to 16, with a median value of 6. Approximately 79.2% of the subjects in this study had moderate disease activity. Based on the Rank–Spearman correlation test, there was a weak relationship (figure 1).

A significant negative correlation between the erythrocyte sedimentation rate and the MoCA-INA score ($r = -0.48$) ($p = 0.002$) and between CRP levels and MoCA-INA score ($r = -0.314$) ($p = 0.022$). These data indicated higher CRP value resulted in a lower MoCA-INA score which described the occurrence of cognitive dysfunction (figure 2 and figure 3).

DISCUSSION

Data collected by researchers from July to September 2021 at the Rheumatology Clinic, Dr. Kariadi General

TABLE 1
Data on the characteristic of research subjects

Characteristic	n
Age (years), mean ± SD	34.5 ± 9.53
≤ 30	22 (41.5)
31 – 40	14 (26.4)
41 – 50	14 (26.4)
> 50	3 (5.7)
Level of education, n (%)	
Junior High school	23 (43.4)
Senior High School	26 (49.1)
Bachelor	4 (7.5)
Disease activity (SLEDAI-2K Score), mean ± SD	
Mild	10 ± 5.64
Moderate	42 ± 8.0
Severe	1
CRP, mean ± SD	
Normal	15 ± 3.68
Elevated	38 ± 9.6
ESR, mean ± SD	
Normal	14 ± 52.9
Elevated	39 ± 72.5
MoCA-INA score, mean ± SD	
Normal (≥ 26)	10 ± 23.1
Cognitive disfunction (< 26)	43 ± 19.5
MoCA-INA domain dysfunction, n (%)	
Executive Dysfunction	14 (32.5)
Visuospatial	8 (18.6)
Memory and Language	21 (48.9)

Note: SD = Standard Deviation, n = frequency, % = percentage, CRP = C-Reactive Protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, SLEDAI-2K = Systemic Lupus Diseases Activity Index-2K, MoCA-INA = Montreal Cognitive Assessment-Indonesia

TABLE 2
The bivariate comparison test of cognitive dysfunction (MoCa-INA) based on disease activity (SLEDAI-2K score), CRP, and ESR

Variable		MoCA-INA score		p-value
		Normal n = 10	Cognitive dysfunction n = 43	
Disease activity (SLEDAI-2K Score)	Mild	4 (40%)	6 (60%)	0.057 [‡]
	Moderate	6 (14.3%)	36 (85.7%)	
	Severe	0 (0%)	1 (100%)	
CRP (C-reactive protein)	Normal	9 (60%)	6 (40%)	<0.001 ^{£*}
	Elevated	1 (2.6%)	37 (97.4%)	
Erythrocyte Sedimentation Rate	Normal	9 (39.1%)	14 (60.9%)	0.001 ^{£*}
	Elevated	1 (3.3%)	29 (96.7%)	

Note: * Significant; ‡ Mann Whitney test; £ Fisher's Exact Test
 Notes: Bivariate comparison analysis, significant if p<0.05

TABLE 3
Bivariate analysis CRP and ESR with relative risk of cognitive dysfunction

Variable	Range	Mo-CA Score		95% CI		RR
		Cognitive Dysfunction	Normal	Lower	Upper	
ESR	High (>35 mm/hr)	29 (96.7%)	1 (3.3%)	1.137	2.219	1.588
	Normal (≤ 35 mm/hr)	14 (60.9%)	9 (39.1%)			
CRP	High (>0.3 mg/dL)	37 (97.4%)	1 (2.6%)	1.307	4.534	2.434
	Normal (≤ 0.3 mg/dL)	6 (40.0%)	9 (18.9%)			

Hospital, obtained 53 subjects who were female. These results support the previous study of Fan Y et al. (2020) that stated the incidence of SLE was more common in women with a ratio of 10:1.¹

The average age in this study was 34.5 ± 9.53 years, the majority of patients being high school graduates (49,1%) and junior high school graduates (43,4%). Assessment of cognitive function through the MoCA-INA score of 53 SLE patients studied obtained 43 people around 81.1% of research subjects experienced cognitive dysfunction (Score <26), the most domain were memory and language 48.9%, executive dysfunction 32.5% and visual spatial 18.6%. This study was similar reported by Ajalia S et al. (2017) that 50% of SLE patients had cognitive dysfunction, most of which (86.67%) had impaired memory domains.¹⁶ The characteristics of education in this study were high school (49.1 %), junior high school (43.4%), and bachelor degree (7.5%). This data was almost the same as reported by Saepudin A et al. (2019) at Hasan

Sadikin Hospital Bandung that the majority samples were high school graduates (60,5%).⁹

Several scoring systems have been developed to monitor SLE disease degree of activity. The most widely used scoring system is SLEDAI-2K. In this scoring system, there are 24 variables describing eight organ systems.^{17,18} This score records disease manifestations within ten days before the measurement; higher scores indicate more severe disease activity. In this study, SLEDAI scores range from 0 to 16, with a median value of 6. Approximately 79.2% of the subjects in this study had moderate disease activity. This SLEDAI-2K score also didn't differ much from a study conducted by Saepudin A et al. (2019) that had the same median value with a score range of 0 to 23.⁹ Correlation between disease activity (SLEDAI-2K score) and MoCA-INA in this study was in line with research conducted by Saepudin A et al. on 38 patients at Hasan Sadikin Hospital Bandung in 2019 which stated that the SLEDAI score had no

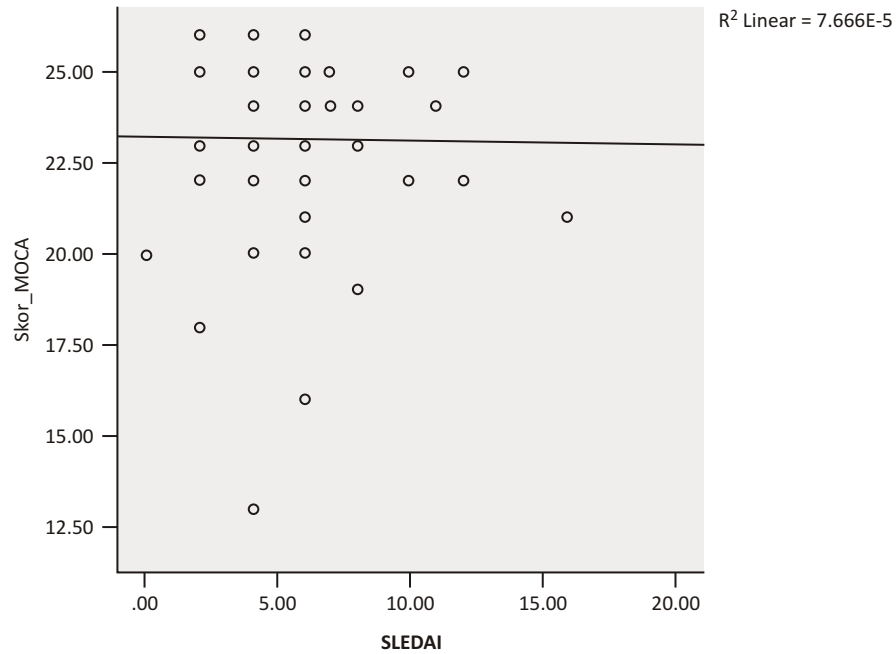


Figure 1. Scattered Plot Graph of correlation between disease activity (SLEDAI score) and MoCA-INA score ($r = -0.086$) ($p = 0.539$).

Notes: Correlation analysis using Spearman Rank test, significant if $p < 0.05$

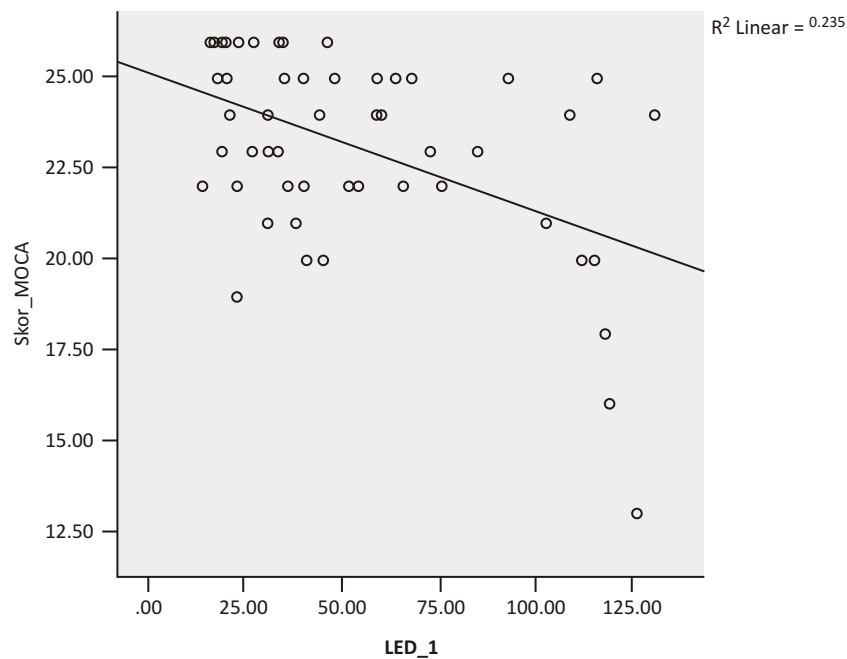


Figure 2. Scattered Plot Graph of Correlation between Erythrocyte Sedimentation Rate and MoCA-INA Score ($r = -0.408$) ($p = 0.002$)

Notes: Correlation analysis using Spearman Rank test, significant if $p < 0.05$

significant relationship with cognitive dysfunction as measured by the MoCA-INA score 9, as well as research by El-Shafey AM et al. (2012) on 50 SLE patients in Egypt and Allan C et al. (2016) on 62 patients in the Philippines that SLEDAI scores did not have a significant relationship with cognitive dysfunction.^{19,20} Maneeton B et al (2010)

reported a correlation between cognitive dysfunction and disease activity in SLE patients, but Maneeton B et al. using Mini mental state examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT) and 5-item version of Instrumental Activities of Daily Living Modified Lawton's Scale (5-IADL), while disease activity using Mexican Systemic

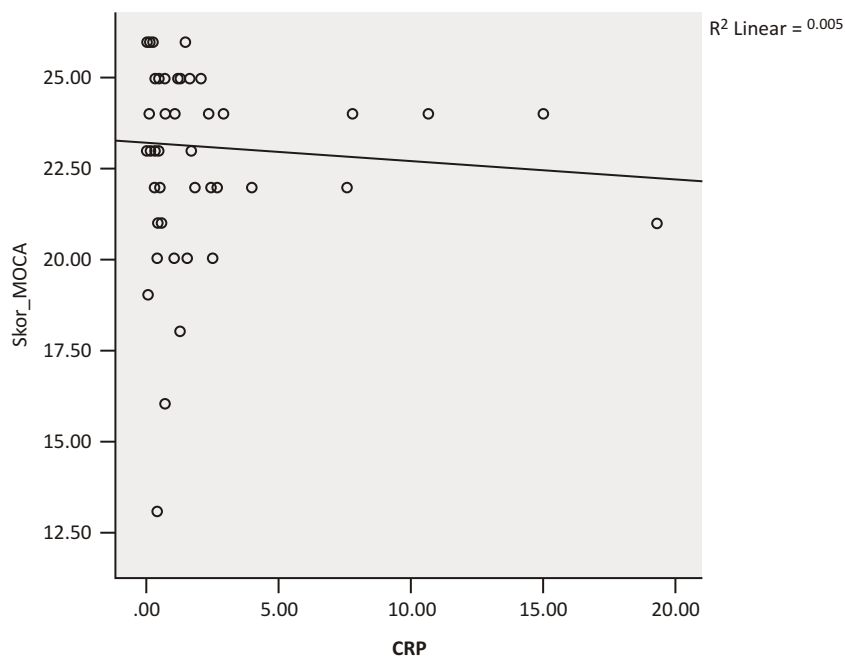


Figure 3. Scattered Plot Graph of Correlation between CRP and MoCA-INA Score ($r = -0.314$) ($p = 0.022$)
 Notes: Correlation analysis using Spearman Rank test, significant if $p < 0.05$

Lupus Erythematosus Disease Activity (MEX SLEDAI). 21 Different methods and instruments used can produce different research results.

There are several screening instruments used to evaluate cognitive dysfunction in SLE patients. MoCA and MMSE are the two most frequently used screening instruments in examining cognitive function, both in clinical practice and research studies. MoCA-INA was chosen for this study because it has been validated and could be a quick screening tool to detect cognitive dysfunction in Indonesia. MoCA-INA also has a higher sensitivity than MMSE, which can detect milder cognitive impairment better than MMSE.²²

In contrast to the SLEDAI-2K score examination, the examination of inflammatory biomarkers turned out to have a statistically significant relationship with cognitive dysfunction as measured using the MoCA-INA instrument. The data showed that a higher ESR value led to a lower MoCA-INA score.

ESR is used conventionally as an indicator of a common disease. ESR reflects plasma levels of acute-phase proteins (mainly fibrinogen and globulins), causing an increase in the sedimentation rate in the reaction tube. According to Keenan RT et al. (2008), decreased cognitive function correlated with increased inflammatory biomarkers levels such as CRP and ESR in middle-aged and elderly individuals. Chronic inflammatory processes are associated with cerebrovascular disease. Therefore, cerebrovascular changes may contribute to cognitive impairment.²³

SLE is associated with higher CRP levels, a likelihood of developing cerebrovascular disorders, and patterns of subcortical cognitive deficits (such as the appearance of disturbances in psychomotor speed and poor working memory). It shows that changes in the microvasculature can affect cognitive function in SLE.^{23,24}

Correlation CRP with MoCA-INA score in this data were indicated that the higher CRP value led to a lower MoCA-INA score which described cognitive dysfunction. The results were supported by the previous study conducted by Barraclough M et al. (2019) in the UK with 336 SLE patients. The results show a significant correlation between quantitative CRP levels and the incidence of cognitive dysfunction using CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) ($p=0,013$).¹³ A study conducted by Shucard JL et al. (2007), SLE patients with elevated CRP levels had worse PASAT (The Paced Auditory Serial Addition Test) scores. PASAT itself is an instrument used to assess psychomotor speed and memory.²⁴

The results also support another study conducted by Watanabe Y et al. (2016) in Japan with a sample of 454 elderly patients with an average age of 70.5 years. The study concluded a significant relationship between increasing CRP scores and the incidence of cognitive decline as measured by the MMSE (Mini-Mental State Examination) score with $p = 0.018$. The higher the CRP value, the lower the MMSE score.²⁵

It is necessary to conduct further multicenter research by including duration of illness, use of drugs or

medication adherence and comorbidities for the further research. The number of samples needs to be expanded with prospective cohort studies in order to evaluate the effect of treatment on the incidence of cognitive dysfunction in SLE patients.

CONCLUSION

There was a significant negative correlation between ESR and CRP levels with cognitive dysfunction (MoCA-INA score) in patients with SLE. There was no significant correlation between disease activity and MoCA-INA score.

REFERENCES

1. Fan Y, Hao YJ, Zhang ZL. Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(18):2189-96.
2. Alzughayyar TZ, Zalloum JS, Elqadi MN, Abukhalaf SA, Abunejma FM, Alkhanafsa MMY, et al. Systemic Lupus Erythematosus with Multiple Autoimmune Disease Presented with Extensive Peripheral Gangrene. *Case Rep Rheumatol*. 2020;1-5.
3. Sumariyono, Kalim H, Setyohadi B, Hidayat R, Najirman, Hamijoyo L, et al. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Diagnosis Dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
4. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. 2022 Jul 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
5. Magro-Checa C, Beart-Van De Voorde LJJ, Middelkoop HAM, et al. Outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus based on clinical phenotypes; Prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Lupus*. 2017;26(5):543-551.
6. Adamichou C, Bertsiaris G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol* 2017;28(1):4-12.
7. Narayanan CK MC, Shanmuganandan CK, Shankar Gp. Correlation between systemic lupus erythematosus disease activity index, c3, c4 and anti-dsna antibodies. *Med J Armed Forces India* 2010;66:102-7.
8. Koelmeyer R, Tri Nim H, Nikpour M, B Sun Y, Kao A, Guenther O, et al. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science and medicine* 2020.
9. Saepudin A, Ong PA, Hidayat S, Rahmadi AR, Hamijoyo L, et al. Correlation between cognitive function with Disease Activity of systemic lupus erythematosus patients in Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung: An analytical cross-sectional study. *Indonesian journal of rheumatology*. 2019;11(1):130-136.
10. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K. Performance of screening tests for cognitive impairment in LES. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1583-89
11. Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: The challenge in diagnosis and management. *Rheumatol Pract Res*. 2018;3:1-12
12. Paez-Venegas N, Jordan-Estrada B, Chavarria-Avila E, Perez-Vazquez F, Gomez-Bañuelos E, et al. The Montreal cognitive assessment test: a useful tool in screening of cognitive impairment in patients with LES. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(8):325-28
13. Barraclough M, McKie S, Parker B, Jackson A, Pemberton P, Elliott R, et al. Altered cognitive function in systemic lupus erythematosus and associations with inflammation and functional and structural brain changes. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):934-940.
14. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2007;57(8):1461-1472.
15. Olazarán J, López-Longo J, Cruz I, Bittini A, Carreño L. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Prevalence and correlates. *Eur Neurol*. 2009;62(1):49-55.
16. Ajalia S, Ong PA, Atik N, Hamijoyo L, et al. Memory Performance in Patient with Systemic Lupus Erythematosus Using MoCA-Ina in Hasan Sadikin Genneral Hospital Bandung. *Indonesian Journal of Rheumatology*. 2017;9(1) : 25-28.
17. Gordon C, Amisah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45.
18. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):529-35.
19. El-Shafey AM, Abd-El-Geleel SM, Soliman ES. Cognitive impairment in nonneuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheum*. 2012;34(2):67-73.
20. Allan C, Magbitang AT, Hernandez AT, Kenneth, Salido, Evelyn, et al. Assessment of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients in a rheumatology outpatient clinic of a tertiary government hospital using the mini-mental status exam and the montreal cognitive assessment test-filipino versions. 2014;2014:1-3.
21. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Cognitive deficit in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28(1):77-83.
22. Chalhoub NE, Luggen ME. Screening for Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: The Montreal Cognitive Assessment Questionnaire and the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *SAGE Journal*. 2019:51-8.
23. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):814-9.
24. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J Jr, Shucard DW. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Mar;20(1):31-7.
25. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, et al. Elevated C-Reactive Protein Is Associated with Cognitive Decline in Outpatients of a General Hospital: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 Jan 19;6(1):10-9.



Original Article

The Effect of Sleeve Gastrectomy and Omentoplasty on HOMA BETA Value and Islets of Langerhans in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus

Chemy Wiryawan Cahyono¹, Abdul Mughni², Neni Susilaningsih³,
Dimas Erlangga Nugrahadi², Vito Mahendra Ekasaputra²

¹Surgery Department, Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Subdivision of Digestive Surgery, Surgery Department, Faculty of Medicine Diponegoro University/
Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia

³Histology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.764>

Accepted : June 28th, 2022
Approved : October 20th, 2022

Author Affiliation :
Surgery Department,
Faculty of Medicine Diponegoro University
Semarang, Indonesia

Author Correspondence :
Chemy Wiryawan Cahyono
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail:
chemywiryawancahyono@gmail.com

Introduction : WHO predicts an increase in the number of people with diabetes in Indonesia from 8.4 million in 2000 to around 21.3 million in 2030. Another marker for measuring insulin resistance is the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR). Bariatric surgery is the most effective therapy for patients both in terms of weight loss and improvement in obesity-related diseases such as Type-2 Diabetes Mellitus (DM). This study aims to prove the improvement of HOMA Beta values and Diameter of the islets of Langerhans in type 2 diabetes mellitus rats that underwent Sleeve Gastrectomy and Pancreatic Omentoplasty.

Methods : This study is an experimental post-test control group design study with 18 male Sprague-Dawley rats. Samples are divided into 1 control group and 2 treatment groups (Sleeve gastrectomy and Omentoplasty). Rats' pancreas and glucose level were measured by using HOMA IR method and Hematoxylin eosin-paraffin block method. Data of islets Langerhans were measured using ANOVA, while HOMA Beta values were measured by Mann Whitney and Kruskal Wallis test.

Results : HOMA Beta values in treatment Group P1 (Sleeve gastrectomy) and Group P2 (Sleeve gastrectomy + omentoplasty) are statistically different compared to control group. Islets cells of Langerhans diameter in treatment groups 1 and 2 was not statistically different compared to control group. HOMA Beta Value and Langerhans diameter was correlated moderately.

Conclusion : Sleeve Gastrectomy and Pancreatic Omentoplasty in type 2 diabetes mellitus rats improved the HOMA Beta values and the diameter of the islets of Langerhans.

Keywords : Sleeve Gastrectomy; Omentoplasty; Diabetes mellitus; HOMA Beta; Langerhan's Islet

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) shows data that globally, 422 million adults aged over 18 years were living with diabetes in 2014. WHO predicts an increase in the number of people with diabetes in Indonesia from 8.4 million in 2000 to around 21.3 million in 2030.¹

Diabetes Mellitus is defined based on the diagnostic criteria according to the 2015 Indonesian Endocrinology Association (PERKENI) consensus: 1) Fasting plasma glucose examination ≥ 126 mg/dl. Fasting is a condition where there is no caloric intake for at least 8 hours, 2) plasma glucose examination ≥ 200 mg/dl 2 hours after the test 3) Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) with a glucose load of 75 grams, or examination of plasma glucose while ≥ 200 mg/dl with classic complaints (polyuria, polydipsia, polyphagia, and unexplained weight loss), or 4) HbA1c examination $\geq 6.5\%$ using the method standardized by the National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).²

Measurement of insulin resistance plays an important role in the development of basic science and in clinical practice. The gold standard for measuring insulin resistance is the euglycemic hyper-insulinemic clamp, but it has a complicated procedure that makes it difficult to apply to large-scale tests. Another marker for measuring insulin resistance is the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR).³ Homeostatic model assessment (HOMA) is a method for assessing -cell function and insulin resistance (IR) of basal (fasting) glucose and insulin or C-peptide concentrations. The HOMA model compared to other models has the advantage of requiring only a single plasma sample to be tested for insulin and glucose.⁴ The American Diabetes Association (ADA, 2009) criteria were used for the classification of glucose tolerance. The insulin resistance homeostasis index (HOMA-IR) and -cell function (HOMA-B) models were calculated using the HOMA model software (University of Oxford, Oxford, UK). HOMA-IR and HOMA- β are most widely used as methods to evaluate insulin resistance and insulin secretion in epidemiological studies.⁵

The hyperglycemic state tends to cause the effect of the formation of free radicals or reactive oxygen species through oxidation-reduction mechanisms by pushing more electron donors into the electron transport chain in mitochondria. Insulin plays an important role in the process of glucose metabolism because insulin is responsible for glucose breakdown into glycogen which serves as food reserves. Insulin is synthesized in pancreatic cells in the endoplasmic reticulum.⁶

Three categories of bariatric surgeries for diabetic patients fall into 3 categories: surgery for restriction of intake, surgery for poor absorption, and surgery with both effects. Bariatric surgery is the most effective therapy for patients both in terms of weight loss and

improvement in obesity-related diseases such as type 2 diabetes mellitus. The most striking effect of this procedure is the rapid change in glucose homeostasis and insulin secretion.⁷ Bariatric surgery procedure includes sleeve gastrectomy and omentoplasty. Sleeve Gastrectomy involves removal of the fundus and body of the stomach, Omentoplasty is a surgical procedure in which part of the greater omentum is used to cover or fill a defect, enlarge arterial or portal venous circulation, absorb an effusion, or improve lymphatic drainage.⁸

This study aims to prove the improvement of HOMA Beta and Diameter of the islets of Langerhans in rats with type 2 diabetes mellitus who underwent Sleeve Gastrectomy and Pancreatic Omentoplasty.

METHODS

This is a laboratory experimental study with a "post-test only group design". The research was carried out for one month on September 2020.

The treatment on rats was carried out at the Central Laboratory for Food and Nutrition Studies (PSPG) and the process of making paraffin blocks to Hematoxylin-Eosin staining was carried out at the Anatomical Pathology Laboratory, Gadjah Mada University, Yogyakarta.

This study used 18 Sprague-Dawley rats which were randomly divided into 3 groups using simple random sampling method, each group of 6, namely Group K (Control), Group P1 (Sleeve Gastrectomy), and Group P2 (Sleeve Gastrectomy + Omentoplasty). The inclusion criteria in this study were male Sprague-Dawley rats, 150–200 g in weight, and with no anatomical deformities.

Animal Treatment

Diabetes Induction

All rats were injected intravenously through the tail vein with a dose of 45 mg/kgBW Streptozotocin (STZ) and Nicotinamide (NA) 110 mg/kgBW single dose with a 1cc syringe, and were given 30% sucrose solution ad libitum to drink. Fasting blood glucose (4–6 hours) of rats (taken from tail vein/lateral vein) and rats weight were measured 5 days after the last STZ injection using a (GlucoDR Bio-sensor) glucometer and a digital scale (total 10 days of diabetes induction). Diagnosis of diabetes was established when rat's fasting blood glucose > 126 mg/dL.

Sleeve Gastrectomy and Omentoplasty

The rats were anesthetized using intramuscular ketamine hydrochloride with a dose of 20 mg/kg body weight. Group P1 had sleeve gastrectomy procedure, the abdominal cavity was opened with a midline supra-umbilical incision. In sleeve gastrectomy, identification

and clamps are carried out parallel to the direction of the greater curvature. Then, the hull is cut leaving 20–30% of its volume. Then, the hull is sewn back together.

Group P2 underwent sleeve gastrectomy and omentoplasty procedure. Omentoplasty begins with the identification of the omentum and pancreas of rats. The free omentum was sutured covering the pancreas with Polyglycolic Acid (PGA) 5.0 suture. After controlling the bleeding, the abdominal wound was sutured again after 10 days. Then, the wound was cleaned with 0.9% NaCl and smeared with povidone-iodine.

Calculation of HOMA Beta Value

Ten days after the Sleeve Gastrectomy – Omentoplasty procedure, all rats were fasted for 4–6 hours. A 0.5 cc blood sample was taken from tail vein. Measurement of plasma insulin levels was carried out with rat insulin ELISA kit and microplate reader (Bio-Rad, CA, USA). The blood samples obtained were centrifuged (Thermo-Fisher) at 40°C at a speed of 3000xg for 10 minutes and plasma samples containing insulin (antigen) were obtained. Then the plasma samples were reacted with monoclonal anti-rat insulin (antibodies) that had been coated on the bottom of the microplate wells and the reagents provided in the rat insulin ELISA kit. After going through some of these reactions, the sample was measured using a microplate reader (Bio-Rad, CA, USA) at a wavelength of 450 nm.

Pancreatic Langerhans Islet Diameter Measurement

Histological examination was carried out to determine

the size differences of pancreatic tissue structure in each treatment between groups. Rats were euthanized using chloroform and the pancreatic tissue was made into paraffin blocks and stained with Hematoxylin–Eosin. Pancreatic histopathological preparations were observed under a microscope (Olympus) with 400x magnification and measured the diameter of the pancreas. Size was measured from the exposed islets and from number of sections of a pancreas.

Data Analysis

Statistical analysis was done for differences in Langerhans islet in pancreatic tissue diameter between each group using the One-Way ANOVA test because the data were normally distributed, and the HOMA Beta value analyzed using the Kruskal Wallis test followed with Mann Whitney post hoc test because the data were not normally distributed. The limit degree of significance is a p-value of 0.05 with a 95% confidence interval. Data processing was done with SPSS Ver. 26.0

Ethical Clearance

This research has obtained ethical clearance with No.84.1/EC/H/FK-UNDIP/IX/2020 from the Commission on Medical Research Ethics, Dr. Kariadi General Hospital.

RESULTS

Rat characteristic

Consort diagram showed on Figure 1, showing how the

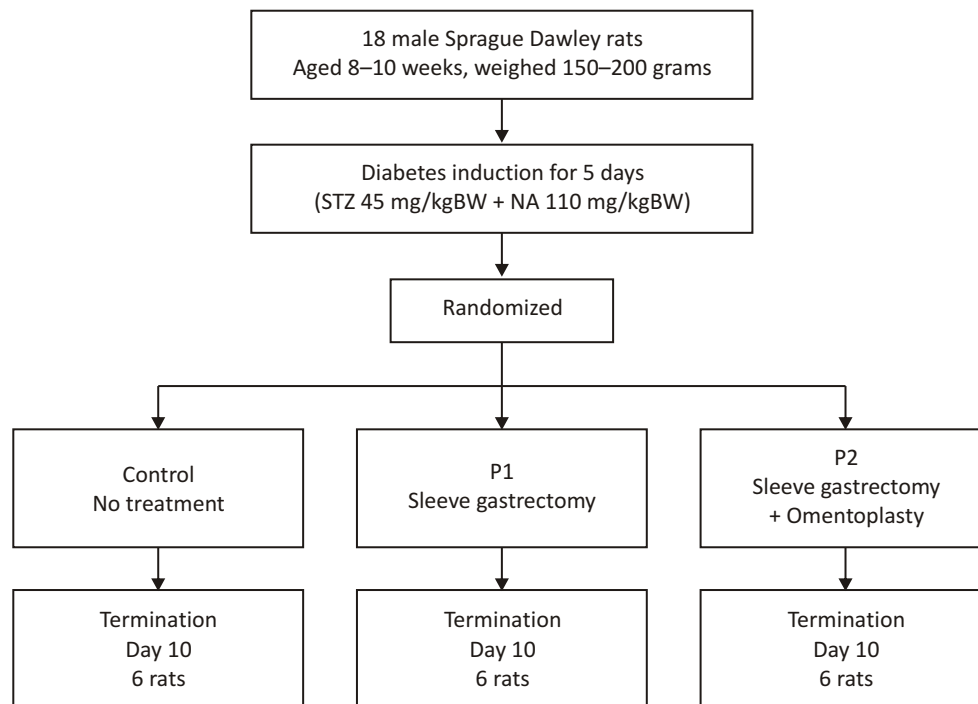


Figure 1. Consort diagram

TABLE 1
Mean of rat body weight and blood glucose a day before surgery, 5th, and 10th day after

Parameters	Group	Day 1	Day 5	Day 10
Mean Body Weight ± SD	K	177,17 ± 5,64	160,67 ± 4,50	144,17 ± 6,34
	P1	173,88 ± 4,26	156,88 ± 3,23	139,38 ± 3,58
	P2	173,63 ± 3,38	157,50 ± 4,04	142,75 ± 5,29
Mean Blood Glucose ± SD	K	266,54 ± 3,99	271,48 ± 2,27	273,48 ± 1,75
	P1	265,40 ± 5,79	193,66 ± 11,65	175,44 ± 6,97
	P2	265,47 ± 3,79	179,07 ± 4,78	172,63 ± 12,05
Mean Insulin Level ± SD	K	401,85 ± 10,78	396,15 ± 10,94	389,64 ± 9,60
	P1	411,40 ± 10,40*	458,99 ± 11,89	465,50 ± 11,00
	P2	407,34 ± 4,21*	432,55 ± 7,58	423,40 ± 7,86

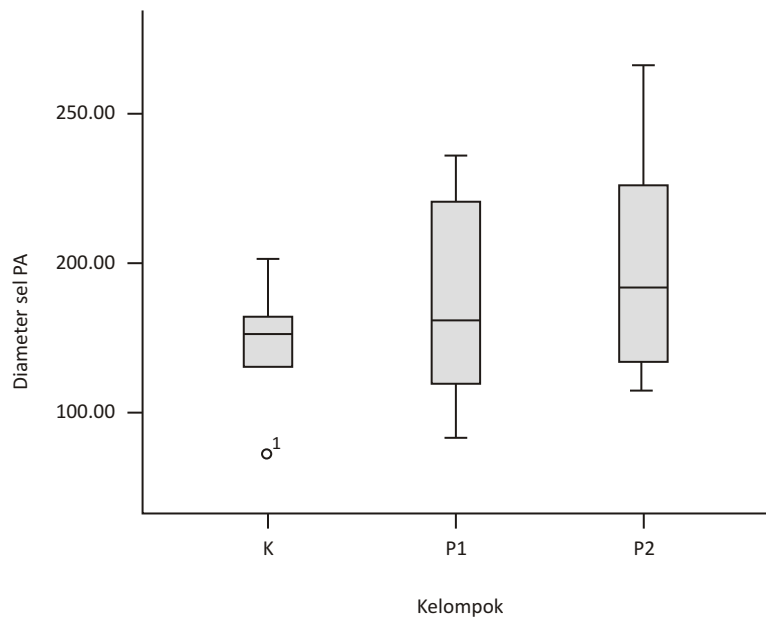


Figure 2. Diagram of Beta cell diameter between group

author conducted the experiment thoroughly.

Rat body weight

Rat body weight, blood glucose, and insulin level were assessed on a day before surgery, 5th postoperative day and 10th postoperative day (Table 1).

In this study, the body weight of rats in all study groups experienced a significant decrease on a day before surgery, 5th postoperative day and 10th postoperative day. Weight loss was found to be better in the P1 group (rats with sleeve gastrectomy procedure), then the P2 group (rats with sleeve gastrectomy and omentoplasty procedures), and then the control group.

Blood glucose levels in rats showed a decrease in the P1 and P2 groups but not in the control group which actually experienced a slight increase. The decrease in blood glucose was found to be better in the P2 group. In rat insulin levels, there was a significant difference in the mean insulin levels between the day before surgery, 5th postoperative day and 10th postoperative day.

Analysis Langerhan's Islet diameter

The diameter of the islets of Langerhans in each rat was measured and recorded at a day before surgery, 5th postoperative day and 10th postoperative day. It was found that the distribution of Langerhans Islet diameter data was normally distributed.

TABLE 2
HOMA Beta Value Analysis

Group	Median (min-max)	Normality Test	p
K	19,92 (19,20-20,99)	0,846 ^ç *	0,004 ^{K*}
P1	40,22 (37,76-48,59)	0,111 ^ç *	
P2	43,11 (42,21-52,74)	0,007 ^ç	

Description: *Significant; ^çShapiro-Wilk; ^KKruskal-Wallis

TABLE 3
Post Hoc Analysis on HOMA Beta Value

Group	Compared Group	p
K	P1	0.002 ^{m*}
	P2	0.002 ^{m*}
P1	P2	0.172 ^m

Description: *Significant; ^mMann-Whitney

TABLE 4
HOMA Beta Value and Islet Langerhans Cells Diameter Correlation

Variable	Median (min-max)	p	r	Description
Cell diameter	178,31 (136,69-265,39)	0,009 ^{§*}	0,565	Significant, positive, moderate
HOMA β	41,23 (19,20-52,74)			

Description: *Significant; [§]Spearman

Due to the normal distribution of the data, then the difference test is continued with the test One-Way ANOVA. This statistical test was conducted to determine whether there was a difference in the diameter of beta cells between groups in Figure 2.

In the one-way ANOVA test, a significance of $p = 0.095$ was obtained, which means that there was no significant difference between all groups in this study in terms of the diameter of the islets of Langerhans in all study groups. The beta cell diameter in both treatment groups was greater than control group, however, the difference is statistically not significant.

HOMA beta results analysis

In the HOMA beta value data, after the normality test using the Shapiro-Wilk test, the distribution of the HOMA beta data was not normally distributed (Table 2). Normality test result considered significant if p value $> 0,05$.

From the data on table 2, it can be seen that the HOMA beta value was found to be the highest in the P2

group (52,74) and was found to be lowest in the control group (19,20). Due to the non-normal distribution of the data, the different test was continued with the Kruskal Wallis test. This statistical test was conducted to determine whether there were differences in the HOMA beta data between the research groups. Kruskal-Wallis and Post Hoc test result considered significant if p value $< 0,05$.

From the results of the post-Hoc test, there were significant differences between the control group and treatment group 1 (0.002) and treatment 2 (0.002); there was a significant difference between the treatment group 1 and the control group (0.002) and a non-significant difference between the treatment group 1 and treatment 2 (0.172); there was a significant difference between the treatment group 2 and the control group (0.002).

Correlation analysis of HOMA beta values and the diameter of the islets of Langerhans

The HOMA beta values and the diameter of the islets of Langerhans in each rat were measured and recorded at

H+10 post with the mean beta cell diameter being 186.85 and a median of 178.31 while the mean value of HOMA beta was 37.10 and the median was 41.23.

In the HOMA beta value and beta cell diameter data, after the normality test with the Shapiro-Wilk test, the data distribution was not normally distributed, then continued with the non-parametric correlation test using the Spearman test (Table 4).

In the Spearman test, a significance of $p = 0.009$ was obtained, which means that there is a significant correlation and moderate strength ($r = 0.565$) of the relationship between the diameter of the islets of Langerhans and the HOMA beta value in this study.

DISCUSSION

Overweight and diabetes-associated obesity complicates long-term morbidity. The major chronic complications include micro/macrovascular disease, which causes an increased prevalence of coronary artery disease, peripheral vascular disease and stroke, and microvascular damage leading to diabetic retinopathy and nephropathy. Blood sugar control is essential in the management of Diabetes Mellitus.⁹ In an effort to overcome insulin resistance, beta cells will increase insulin secretion, which is able to maintain a relatively normal glucose tolerance. Therefore, it is important to assess body weight, blood glucose and insulin levels in each DM patient in order to prevent further deterioration and complications.¹⁰

This study finds that insulin level on treatment groups are similar to those of Laiyuan et al, in their study of the effect of sleeve gastrectomy on DM rats, which reported that the weight loss of rats was found to be the best in the group of rats undergoing sleeve gastrectomy compared to the control group.¹¹ The rats fasting glucose and insulin levels also showed better results in the group of rats that underwent sleeve gastrectomy. Schauer et al, also stated that sleeve gastrectomy had a better effect on weight loss and glucose control than medication alone.¹²

Based on literature study, author believe that there are no significant literature that stated on how combination of omentoplasty and sleeve gastrectomy provide significant results in diabetic rats. While, this study showed remarkably results on blood glucose level parameter in diabetic rats that underwent sleeve gastrectomy and omentoplasty treatment.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) develops in response to multiorgan insulin resistance and inadequate insulin production from pancreatic cells. As has been noted in attempts to overcome insulin resistance, cells increase insulin secretion, resulting in hyperinsulinemia, which is able to maintain relatively normal glucose tolerance.¹³ Insulin is a key hormone involved in glucose homeostasis as well as the release of chemical energy from food. Insulin is encoded by chromosome 11 and

synthesized in the cells of the islets of Langerhans of the pancreas. The synthesis, intracellular processing, and secretion of insulin by cells is a characteristic pattern by which many other peptide hormones are produced.¹⁴

In this study, treatment group 1 (rats with sleeve gastrectomy procedure) affected beta cell diameter greater than the control group and treatment group 2 (rats with sleeve gastrectomy and omentoplasty procedures), but the difference was not statistically significant. The results of this study are in line with the study by Duoros et al, who reported no difference in beta cell mass in diabetic rats undergoing sleeve gastrectomy compared with controls.¹⁵

Likewise, the study by Camacho et al, who also stated that the mass of the islets of Langerhans showed no significant difference between diabetic rats treated with sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass compared to controls using the sham method, but neither group showed beta cell apoptosis.¹⁶

Camacho et al in their study stated that the mechanism for increasing morphology in beta cells could be caused by two mechanisms. First, that bariatric surgery causes food to reach the ileum more rapidly thereby increasing ghrelin secretion, this pathway also acts on β -cell mass through the release of GLP-1, the β -cell proliferative agent secreted by L-cells. the second mechanism is restriction of food transit in the jejunum, which indirectly causes a temporary modification of glucose tolerance, thereby stimulating beta cell proliferation due to high blood glucose.¹⁶

Seyfried et al, in their study of rats beta cell morphology after RYGB surgery, said that the expression of GLP-1 and PDX-1 (pancreatic duodenal homeobox-1) was found to be higher in the treatment group than the control group. This proves that PDX-1 expression is very important in the integration of GLP-1 receptor signals to regulate the growth, function and survival of cells. The increase in PDX-1 after bariatric surgery may be due to the release of GLP-1.¹⁷

Although there are no studies that combine omentoplasty and sleeve gastrectomy treatments on beta cell diameter, this study revealed that omentoplasty procedures gave a better effect on sleeve gastrectomy procedures as evidenced by the larger mean beta cell diameter than the control group and treatment group 1. This due to omentum properties of angiogenesis, mobility of pedicled omentoplasty and capillary ingrowth, resulting in an advantage in terms of survival and proliferation of the islets of Langerhans.¹⁸

Homeostatic model assessment (HOMA) is a method for assessing-cell function and insulin resistance (IR) from basal (fasting) glucose and insulin or C-peptide concentrations. This model has been widely used since it was first published. HOMA is one indicator to measure the level of strength of the islets of Langerhans that produce insulin. The greater the HOMA value, the better

the beta cell strength level. The HOMA- β calculation formula is $(20 \times \text{Fasting insulin (mU/L)}) / (\text{Fasting glucose (mmol/L)})$.¹⁹

The relationship between glucose and insulin under basal conditions reflects the balance between hepatic glucose output and insulin secretion, which is maintained by cyclical feedback between the liver and cells. Insulin resistance is a metabolic disorder characterized by elevated insulin levels. Insulin resistance increases mortality and morbidity due to metabolic syndrome, type II diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease.²⁰ A significant difference between the control group and treatment group 1 and treatment 2 showed that the function of insulin secretion by beta cells and blood glucose levels was higher. In both diabetic rats treated with bariatric procedures with and without omentoplasty.

The results of this study are similar to the study by Laiyuan et al, in his study of the effect of sleeve gastrectomy on glucose metabolism in rats, who reported that sleeve gastrectomy promotes better glucose homeostasis, as indicated by increased levels of GLP-1 in Sleeve Gastrectomy SG-treated rats compared to the control group; stimulates insulin secretion whereas GLP-1 levels stimulate insulin secretion; reduce fasting blood glucose levels, food intake and body weight; improve glucose tolerance; stimulates the growth of villi of the jejunum and ileum; and increased GLP-1 expression in the jejunum and ileum.¹¹ Laiyun et al stated that the mechanism underlying the metabolic changes produced by SG is due to an increase in postprandial GLP-1 levels and insulin sensitivity.¹¹ Specifically, the increase in glucose metabolism is further supported by increased expression of GLP-1 in the jejunal and ileal mucosa, which is consistent with increased plasma levels of GLP-1. Another mechanism, the hindgut hypothesis, suggests that incompletely digested food to the distal intestine after SG surgery causes greater GLP-1 secretion from L-cells, thereby increasing insulin action.¹¹

Douros et al, in his study also found that cells showed greater sensitivity to glucose independent of food stimulation after SG. Second, the presence of increased insulin secretion contributes to the increased glucose tolerance seen in SG.¹⁵ Although there has been no study combining omentoplasty and sleeve gastrectomy treatment on the HOMA beta value, this study revealed that omentoplasty gave a better effect on the sleeve gastrectomy procedure as evidenced by the higher mean HOMA beta value than the control group and the treatment group. High HOMA beta can trigger angiogenesis and capillary ingrowth, omentoplasty provides better vascularization of the pancreas so that the function of insulin secretion by the islets of Langerhans is getting better.²¹

In this study, there was a significant correlation with moderate strength of the islet of Langerhans

diameter and HOMA beta values in rats. Where this shows that the morphology of the islets of Langerhans, especially cell diameter, has a synergistic effect on the function of beta cells in insulin secretion and blood glucose.

However, Duoros et al said that the morphology of beta cells (eg cell size and cell area consisting of - or cells, and the mass of - and cells) did not show differences in the research group, this indicated that the mass and morphology of beta cells did not contribute to differences in function. beta cells. Feng li et al, also stated in their study that although there was a significant increase in insulin in rats with SG, the morphology of beta cells remained unchanged.¹⁵

However, these results are in line with the study by Grong et al, who assessed the morphology of beta cells in rats after sleeve gastrectomy treatment reported that rats after SG treatment had lower fasting blood glucose levels than the duodenojejunostomy and control groups, where this result was in line with the assessment of the mass of the islets of Langerhans which was found to be significantly larger in the SG group. This is due to improved glycemic control, increased levels of GLP-1 and gastrin, two gastrointestinal hormones that function to increase the diameter and mass of beta cells.²²

Although there are no related studies that combine omentoplasty and sleeve gastrectomy, as is known in this study, omentoplasty has a beneficial effect on sleeve gastrectomy procedures as evidenced by a larger mean beta HOMA value and better beta-cell diameter.

CONCLUSION

Sleeve Gastrectomy and *Omentoplasty* improve the HOMA Beta level in Sprague-Dawley rats induced by diabetes mellitus which was characterized by an increase in the mean HOMA beta value which was better than the control and sleeve gastrectomy alone.

Sleeve Gastrectomy and *Omentoplasty* did not affect the diameter of the Islets of Langerhans in Sprague-Dawley rats which was characterized by the absence of significant diameter changes in the islets of langerhans rats before and after treatment. The diameter of the islets of Langerhans and the HOMA beta values showed a significant correlation with a moderate strength relationship.

In conclusion, sleeve gastrectomy and pancreatic omentoplasty provide improvement of HOMA Beta value and Islets cell of Langerhans Diameter in Type 2 Diabetic Rats.

REFERENCES

1. Masayu Azizah, Fitri Ramadhanti, Agnes Rendowati. Gambaran Histopatologi Pankreas Mencit Diabetes Mellitus Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Bonggol Buah Nanas

- (Ananas comosus (L.) Merr). *J Kesehat Saemakers PERDANA* [Internet]. 2019 Feb;2(1 SE-):53-8. doi:10.32524/jksp.v2i1.194 Available from: <https://journal.ukmc.ac.id/index.php/joh/article/view/194>
2. PERKENI. Pedomam Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia 2021 [Internet]. PB PERKENI; 2021. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedomam-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf>
 3. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jul;35(7):1605-10. doi:10.2337/dc11-2339 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511259/>
 4. Elshall S, Hassan A, Ibrahim W, Hafez M, Erfan A. Study of Markers for Assessment of Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents. *J Adv Med Med Res* [Internet]. 2021 Mar;89-95. doi:10.9734/jamr/2021/v33i430837 Available from: https://www.researchgate.net/publication/350132113_Study_of_Markers_for_Assessment_of_Insulin_Resistance_in_Obese_Children_and_Adolescents
 5. Yu W, Zhou G, Fan B, Gao C, Li C, Wei M, et al. Temporal sequence of blood lipids and insulin resistance in perimenopausal women: the study of women's health across the nation. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. 2022 Mar;10(2). doi:10.1136/bmjdr-2021-002653 Available from: <https://drc.bmj.com/content/10/2/e002653>
 6. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2015 Jan;30(1):11-26. doi:10.1007/s12291-014-0446-0 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310837/>
 7. McGlone ER, Carey I, Veličković V, Chana P, Mahawar K, Batterham RL, et al. Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. *PLoS Med* [Internet]. 2020 Dec;17(12):e1003228. doi:10.1371/journal.pmed.1003228 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285553/>
 8. Abdallah E, Zakaria M, Fikry M, Abdelnaby M, Gado W, Elbaz SA, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with T-Shaped Omentoplasty: Impact on the Early Postoperative Outcomes. *Obes Surg* [Internet]. 2020;30(10):3735-41. doi:10.1007/s11695-020-04743-6 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495075/>
 9. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther* [Internet]. 2008 Nov;88(11):1322-35. doi:10.2522/ptj.20080008 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801863/>
 10. Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab*. 2017 Sep;6(9):943-57. doi:10.1016/j.molmet.2017.06.019
 11. Li L, Wang X, Bai L, Yu H, Huang Z, Huang A, et al. The effects of sleeve gastrectomy on glucose metabolism and glucagon-like peptide 1 in Goto-Kakizaki rats. *J Diabetes Res*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/1082561
 12. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Feb;376(7):641-51. doi:10.1056/NEJMoa1600869 Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600869>
 13. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1-34. doi:10.3390/ijms21176275
 14. Röder P V, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med* [Internet]. 2016 Mar;48(3):e219. doi:10.1038/emm.2016.6 Available from: <https://www.nature.com/articles/emm20166>
 15. Douros JD, Niu J, Sdao S, Gregg T, Fisher-Wellman K, Bharadwaj M, et al. Sleeve gastrectomy rapidly enhances islet function independently of body weight. *JCI Insight*. 2019;4(6). doi:10.1172/jci.insight.126688
 16. Pérez-Arana GM, Fernández-Vivero J, Camacho-Ramírez A, Díaz Gómez A, Bancalero de Los Reyes J, Ribelles-García A, et al. Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass. Two Sculptors of the Pancreatic Islet. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep;10(18). doi:10.3390/jcm10184217 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575329/>
 17. Seyfried F, Miras AD, Rotzinger L, Nordbeck A, Corteville C, Li J V, et al. Gastric Bypass-Related Effects on Glucose Control, β Cell Function and Morphology in the Obese Zucker Rat. *Obes Surg* [Internet]. 2016;26(6):1228-36. doi:10.1007/s11695-015-1882-5 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377340/>
 18. Collins D, Hogan A, O'Shea D, Winter D. The Omentum: Anatomical, Metabolic, and Surgical Aspects. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2009 Apr;13:1138-46. doi:10.1007/s11605-009-0855-1 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291335/>
 19. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. doi:10.2337/diacare.27.6.1487
 20. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. Vol. 32, *Diabetes Care*. 2009. p. S627. doi:10.2337/dc09-S062 Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/32/Supplement_1/S62/25047/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus
 21. Bartholomeus K, Jacobs-Tulleeneers-Thevissen D, Shouyue S, Suenens K, In't Veld PA, Pipeleers-Marichal M, et al. Omentum is better site than kidney capsule for growth, differentiation, and vascularization of immature porcine β -cell implants in immunodeficient rats. *Transplantation* [Internet]. 2013 Dec;96(12):1026-33. doi:10.1097/TP.0b013e3182a6ee41 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24056625/>
 22. Grong E, Kulseng B, Arbo IB, Nord C, Eriksson M, Ahlgren U, et al. Sleeve gastrectomy, but not duodenojejunoscopy, preserves total beta-cell mass in Goto-Kakizaki rats evaluated by three-dimensional optical projection tomography. *Surg Endosc*. 2016 Feb;30(2):532-42. doi:10.1007/s00464-015-4236-4



Original Article

Potential of Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth) Leaves Essential Oil Against *Candida Albicans* ATCC 10231 in Vitro

Siti Zainatun Wasilah, Ratih Hardisari, Budi Martono, Wahyu Adi Pratama

Medical Laboratory Technology Poltekkes Ministry of Health Yogyakarta, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.803>

Accepted: September 13th, 2022

Approved: October 26th, 2022

Author Affiliation :

Medical Laboratory Technology Poltekkes
Ministry of Health Yogyakarta,
Indonesia

Author Correspondence :

Siti Zainatun Wasilah
Tata Bumi Street No.3, Sleman,
Yogyakarta 55293

E-mail Address :

Sitizainatun17@gmail.com

Background : Kenikir is a medicinal plant whose leaves are often consumed as vegetables. Kenikir leaves contain active compounds such as flavonoids, polyphenols, saponins, tannins, alkaloids and essential oils. These compounds are thought to be able to inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis* and *Candida albicans* ATCC 10231 strains. The purpose of this study was to describe the effect of kenikir leaf essential oil on the growth of the *Candida albicans* ATCC 10231 strains. with 4 concentrations and 6 repetitions in *Candida albicans* and the concentration of kenikir leaf essential oil concentration of 0.5%, 1%, 1.5%, 2%.

Methods : This type of research is a pure experimental research by providing treatment in the form of giving essential oil of kenikir leaves with various concentrations on the growth of the *Candida albicans* ATCC 10231 strains. The inhibition test of kenikir leaf essential oil on the growth of the *Candida albicans* ATCC 10231 strains was carried out using the Kirby Bauer disk diffusion method. The research design used is Post Test Only with Control Group Design. Data obtained in the form of inhibition zone diameter, were analyzed using Variant Analysis (Anova), $P \leq 0.05$ and continued with Post Hoc test.

Results : The results showed that 0.5% essential oil concentration had a inhibition zone of 9.67 mm (moderate criteria); essential oil concentration of 1% with a inhibition zone of 9.72 mm with criteria moderate and 1.5% concentration with inhibition zone 11.86% with strong criteria and concentration 2% with inhibition zone 12.67 mm with strong criteria all concentrations affect the growth of *Candida albicans* with the most optimal concentration of 2% for the *Candida albicans* ATCC 10231 strains.

Conclusion : The higher the concentration of kenikir leaf extract, the inhibitory effect on the growth of *Candida albicans* ATCC 10231 strains was also higher.

Keywords : *Cosmos caudatus* Kunth, *Candida albicans* ATCC 10231 strains, diameter of the inhibition zone

INTRODUCTION

Oral candidiasis is the initial clinical manifestation and most commonly experienced by patients, especially in TB-HIV coinfecting patients who have not received antiretroviral (ARV) drugs. The incidence of candidiasis is currently starting to increase globally along with the increase in the immunocompromised population such as people with HIV (Human Immunodeficiency Virus), diabetes mellitus, antibiotic consumption, and pregnant women. Various studies show that the incidence of candidiasis is increasing in this population group. A study reported that the incidence of candidiasis increased in pregnant women by 51.5% and in patients with urogenital tract infections by 10.3%.¹

This disease is mostly found in people with HIV with a number of cases of 2 million/year (Moyes and Naglik, 2011). In addition, users of broad-spectrum antimicrobials (such as tetracyclines), smokers, users of dental prostheses, diabetic and malnourished patients also suffer.

Candidiasis treatment is generally done by giving antifungal drugs from the azole group. This has led to certain clinical consequences, namely the discovery of azole-resistant isolates as a result of the widespread use of azoles. The development of resistance to the *Candida albicans* pathogen has occurred since 1990 as a result of the effect of fluconazole treatment. Furthermore, as many as 40% of candidiasis patients show resistance by *Candida albicans* to antifungal drugs.² Treatment due to fungal resistance has not been developed too much while the number of cases of this infection is increasing. So natural ingredients are needed as an effort to overcome drug resistance.³

Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) is a plant that belongs to the Asteraceae family. This plant is commonly found in Asia, including in Indonesia. Screening of active components in kenikir leaf extract showed the presence of groups of active compounds in the form of terpenoids, flavonoids, phenolics, alkaloids, tannins, steroids and saponins. The polar and non-polar extracts of kenikir leaves showed significant levels of inhibition against five human pathogenic microorganisms, including 2 Gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, and *Bacillus subtilis*), 2 Gram negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*), and 1 fungus (*Candida albicans*).

Based on the above background, a research was conducted on the potential of kenikir leaf (*Cosmos caudatus* Kunth) essential oil anti-fungal in vitro.

RESEARCH METHODS

This type of research is a pure experimental research by providing treatment in the form of giving essential oil of kenikir leaves with various concentrations on the growth

of the *Candida albicans* ATCC 10231 strains. The research design used is Post Test Only with Control Group Design. There are two groups, namely the group that was given treatment. The first group was the experimental group which was treated and then measured and the experimental group. The second group was the comparison or control group that did not receive treatment, but only measured.

Preparation of sample (Fungi)

In this study, the sample used *Candida albicans* ATCC 10231 obtained from the collection of Balai Laboratorium Kesehatan dan Kalibrasi Yogyakarta. *Candida albicans* ATCC 10231 was rejuvenated in solid Sabouroud Dextrose Agar (SDA) medium containing peptone, glucose and agar. Furthermore, fungal inoculation was carried out in liquid Sabouroud Dextrose Agar (SDA) media at a temperature of 37° C for 48 hours according to the incubation period in an incubator shaker.

Essential Oil Isolation

Before the isolation process is carried out, the kenikir leaves are rinsed with clean running water to remove dirt and dust attached. The isolation process in this study uses the water vapor distillation method where the volatile oil content of kenikir leaves is separated based on the principle of the difference in partial pressure of the volatile compound content with the water vapor phase and the boiler continuously until complete and ends with condensation of the mixed vapor phase into water distillate along with the compounds contained in the water. completely or partially separated. The solvent used is distilled water.

Essential Oil Characterization

Characterization of kenikir leaf essential oil using gas chromatography-mass spectrophotometry (GC-MS) to determine the compound content of kenikir leaf essential oil.

Antifungal Effectiveness Test

The effectiveness test carried out in this study used the disc diffusion method with variations in concentrations of 0.5%, 1%, 1.5%, 2% against *Candida albicans*. The positive control used was ketoconazole 1% and CMC 1% solvent as a negative control.

The inhibition test of kenikir leaf essential oil

The concentrations used in the experimental group were the concentration of kenikir leaf essential oil on the fungus *Candida albicans* ATCC 10231 strains 0.5%; 1.0%; 1.5%; 2.0%, the control group consisted of positive control and negative control. Positive control used 1% ketoconazole while negative control used 1% Carboxy methyl cellulose (CMC). The number of repetitions used was six repetitions in each group.

The inhibition test of kenikir leaf essential oil on the growth of the fungus *Candida albicans* ATCC 10231 strains was carried out using the Kirby Bauer disk diffusion method:

- Sabouraud Dextrose Agar (SDA) media as much as 20 ml was poured into a disposable petri dish.
- The suspension of *Candida albicans* fungus that has been made according to the standard Mc Farland 0.5, is poured as much as 1 ml into a petri dish that already contains SDA media, homogenized and then waited for it to solidify.
- Kenikir leaf essential oil is diluted into various concentrations of 0.5%; 1.0%; 1.5%; 2.0% using 1% CMC solvent.
- Make a positive control of 1% ketoconazole and 1% negative control of CMC.
- The paper discs were immersed for 5 minutes into each concentration of kenikir leaf essential oil and into the control. The number of discs inserted into each concentration was 8 and in each control.
- Paper discs were affixed to the media that had been inoculated with *Candida albicans* ATCC 10231 strains fungal suspension.
- Wrapped in paper and plastic then stored in a box container at room temperature for 24 hours.
- The zone of inhibition of the growth of *Candida albicans* ATCC 10231 strains was measured using a caliper.

RESULTS

Analysis Results Oil Chemical Compound essential Leaf Kenikir with GC-MS

Analysis result with GC-MS will obtained two data are chromatogram originating from results analysis gas chromatography (GC) and spectra mass from results analysis spectroscopy mass (MS). Chromatogram from analysis with gas chromatography showed 39 peaks compound with 15 peaks compound identified main. Gas chromatography here working as tool separator various component mixture in sample, while spectrometer mass

working for detect each molecule components that have been separated on the system gas chromatography. From the GC-MS chromatogram it will be obtained information amount detected compounds and from GC-MS spectra will be obtained information structure detected compounds.

Content chemical oil essential leaf mistress of results GC-MS analysis, oil essential from leaf mischievous contains 39 compounds chemistry, and 15 compounds among them have content chemistry above 1% (Table 1).

Based on Figure 21, 39 peaks were detected with 15 peaks component dominant which is composer oil essential leaf mischievous. From the components composer oil essential leaf mischievous These compounds, 1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)- (CAS) .BETA is component main and include in group monoterpene compounds.

The results of the measurement inhibition zone diameter on *Candida albicans* ATCC 10231 strains. Growth

The results of the measurement of the diameter of the resulting inhibition zone were then analyzed descriptively, analytically and statistically. The results of the descriptive analysis are presented in table 2.

From the graph the average diameter of the *Candida albicans* ATCC 10231 strains growth inhibition zone, then analyzed analytically using the antifungal strength criteria according to Davis and Stout, as happened in table 2.

After being analyzed descriptively and analytically, the data were then analyzed statistically using the SPSS 16.0 for Windows program. The results of the normality test of Shapiro Wilk's data show that the significance value of the data for the variable diameter of the inhibition zone is entirely sig > 0.05, which means that all data distributions are normally distributed.

The results of the Kruskal Wallis test showed a significance result of 0.000. The value of sig < 0.05 so that H₀ is rejected and H_a is accepted which indicates that

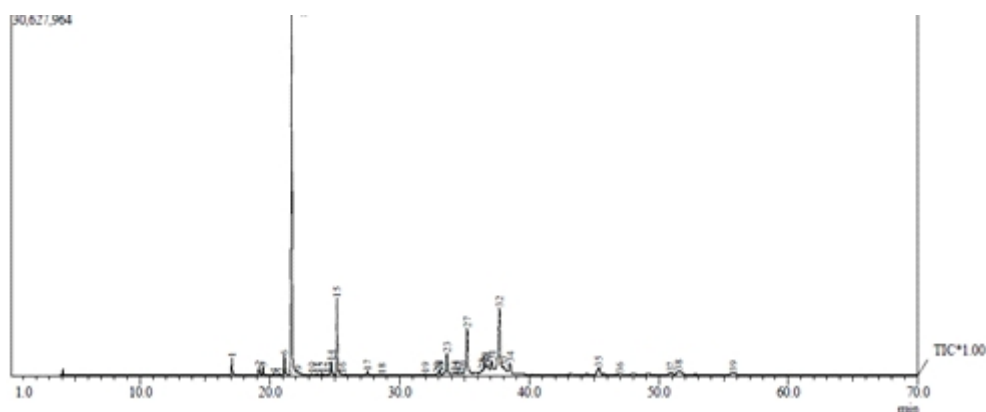


Figure 1. Chromatogram of kenikir leaf essential oil

TABLE 1
Composition compounds found in oil _ essential leaf mischievous with GC-MS (abundance >1%)

NO	Peak	Retention Time (minutes)	Abundance (%)	Possible compounds	Compound Group
1	1	17.063	1.73	Bicyclo 3.1.0 hexane, 4-methyl-1-(1-methylethyl)	monoterpene
2	6	21.103	1.91	1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (Z)- (CAS) cis-3,7	monoterpene
3	8	21.670	40.28	1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)- (CAS).BETA	monoterpene
4	14	24.724	1.36	p-Mentha-1,5,8-triene	monoterpene
5	15	25.160	7.84	p-Mentha-1,5,8-triene	monoterpene
6	23	33.659	3.19	2,4-DIISOPROPENYL-1-METHYL-1-VINYL-	sesquiterpene
7	27	35.201	7.75	beta.- CARYOPHYLLENE	sesquiterpene
8	29	36.566	1.89	beta.- Selinene	sesquiterpene
9	30	36.759	1.94	.alpha .- amorphene	
10	31	37.102	2.88	.alpha .- Farnesene	sesquiterpene
11	32	37.687	14.77	germacrene d	sesquiterpene
12	33	38.019	1.86	delta.- Guaiene	sesquiterpene
13	34	38,519	2.03	Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-	sesquiterpene
14	35	45.360	1.79	(-)-Caryophyllene oxide	sesquiterpene
15	38	51.518	1.50	.alpha .- Santalol	sesquiterpene

Source: primary data processed

there is an effect of various concentrations of kenikir leaf essential oil on the growth of the fungus *Candida albicans*.

DISCUSSION

This study was conducted to determine the potential of kenikir leaf essential oil on the growth of the fungus *Candida albicans* ATCC 10231 strains. In this study, the disc diffusion method was used because this method is good for determining the activity of antifungal agents. The potential of kenikir leaf essential oil can be seen from the diameter of the inhibition zone formed on Saboraud Dextrose Agar (SDA) media which had previously been

inoculated with *Candida albicans* suspension and incubated for 24 hours at room temperature. The media used in this research is *Saboraud Dextrose Agar* (SDA) media which is a selective medium for isolating fungi and yeasts.²⁴

The essential oil that has been obtained is then made in various concentrations, namely concentrations of 0.5%, 1.0%, 1.5% and 2.0% using 1% Carboxymethyl Cellulose (CMC) solvent. The diameter of the inhibition zone was indicated by the formation of a clear zone around the paper disc that had been soaked for 5 minutes in citronella essential oil measured using a caliper starting from the smallest concentration of 0.5% to the

TABLE 2
Results of Measurement of Inhibitory Zone Diameter on *Candida albicans* ATCC 10231 strains. Fungus Growth

Replication	Inhibitory Zone Diameter (mm)				Ketokonazol	CMC
	0.5%	1.0%	1.5%	2.0%		
1	10.2	8.14	10.00	11.20	21.6	21.6
2	10.9	8.90	10.40	11.80	21.6	21.6
3	7.38	9.00	11.60	11.90	21.6	21.6
4	9.10	9.80	11.76	11.70	21.6	21.6
5	11.58	10.46	13.00	14.10	21.6	21.6
6	8.90	12.00	14.40	15.30	21.6	21.6
Amouth	58.06	58.3	71.16	76.00	21.6	21.6
Average	9.67	9.72	11.86	12.67	21.6	21.6

Source: Processed Primary Data, 2019

Average Diameter of *Candida albicans* Growth Inhibitory Zone compare with Ketokonazole 1%

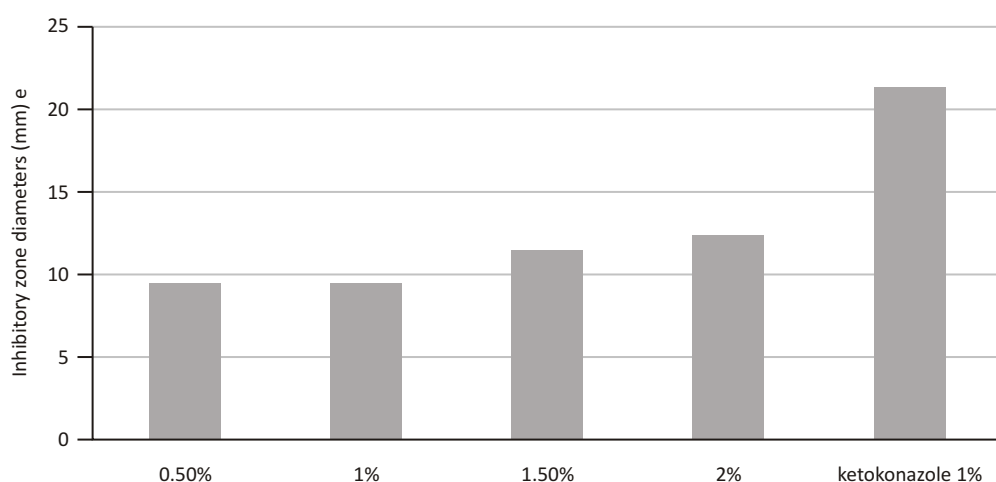


Figure 2. Graph of Average Diameter of *Candida albicans*. Fungus Growth Inhibitory Zone

largest concentration of 2.0% including positive control of 1% ketoconazole. and 1% CMC negative control. CMC was used as an essential oil solvent and 1% ketoconazole solvent in the positive control because it was able to bind water so that water molecules were trapped in the gel structure formed by CMC and were able to dissolve substances that were not soluble in water.⁵

The mechanism of kenikir leaf essential oil compounds as antifungals is to inhibit the synthesis of ergosterol (the main sterol forming fungal cell membranes) so that the membrane protein structure is damaged and membrane permeability increases which will cause the death of *Candida albicans* fungal cells. The

inhibition zone is a clear zone around the discs which widens as the concentration of essential oil of kenikir leaves increases.⁶⁷ From the research that has been done, the essential oil of kenikir leaves can inhibit the growth of *Candida albicans* at concentrations of 0.5%, 1.0%, 1.5% and 2.0% with the diameter of the inhibition zone respectively 9.67 mm, 9.72 mm, 11.86 mm, and 12.67 mm while the results of the inhibition zone diameter measurement in 1% ketoconazole positive control was 21.6 mm. The results of the measurement of the diameter of the inhibition zone in essential oils at the largest concentration of 2.0% were still low compared to the results of measurements in the positive control of 1%

TABLE 3
Inhibitory Strength of Kenikir leaves (*Cosmos caudatus* Kunth) Essential Oil on Inhibitory Zone Diameter of *Candida albicans* ATCC 10231 strains

Davis and Stout			Results	
Inhibitory Zone Diameter	Criteria	Concentration of essential oil of kenikir leaves	Inhibitory Zone Diameter	Criteria
< 5 mm	Weak	0.5 %	9.67 mm	Medium
5–10 mm	Medium	1.0 %	9.72 mm	Medium
10–20 mm	Strong	1.5 %	11.86 mm	Strong
>20 mm	Very strong	2.0 %	12.67 mm	Strong

Source: Processed Primary Data, 2019

ketoconazole. However, the diameter of the inhibition zone of essential oils on the growth of the fungus *Candida albicans* formed is in the moderate to strong category according to the criteria for the strength of the inhibition zone according to Davis and Stout.⁸

Potency oil essential leaf mischievous seen from the diameter of the inhibition zone formed on the previous *Saboraud Dextrose Agar* (SDA) media has inoculated suspension mold *Candida albicans* and incubated for 24 hours. Inhibition zone diameter showed with formation of a clear zone around disc paper that has been given oil fragrant lemongrass essentials with concentrations of 0.5%, 1.0%, 1.5% and 2.0% were measured with use period push start from concentration smallest 0.5% to concentration largest 2.0% including control positive ketoconazole 1% and control negative CMC 1%. Media used in research this is *Saboraud Dextrose Agar* (SDA) media which is a selective medium isolation fungi and yeast. SDA media contains casein, peptone and dextrose that play a role as supply nutrition growth mushrooms. The pH of SDA media is sour that is about 5.6 so that allow for growth mushrooms and yeast, other than that so you can hinder growth bacteria.⁹

Research conducted by 12 essential oil Lemongrass can inhibit the growth of *Tricophyton fungus rubrum* at a concentration of 0.5% at 8.96 mm and 10% at 24.9 mm, *Microsporium canis* at a concentration of 0.5% at 7.13 mm and 10% at 22.56 mm, *Epidermophyton floccosum* at a concentration of 0.5% of 6.13 mm and 10% of 19.5 mm. From various study the in accordance with results research obtained by researchers, that _ oil essential fragrant lemongrass could also hinder growth mold *Candida albicans* at concentrations of 0.5%, 1.0%, 1.5% and 2.0% with inhibition zone diameter by in a row namely 9.67 mm, 9.72 mm, 11.86 mm, and 12.67 mm.

Concentration the smallest taken in the study this is 0.5% and increasing by 0.5 on each the concentration. That thing show significant difference _ if seen from difference mean diameter of inhibition zone every

concentration. The difference in the mean diameter of the inhibition zone of *Candida albicans* between 0.5% essential oil concentration and 1% concentration is 0.05 mm, between 1% and 1.5% concentration is 2.14 mm, between 1.5% and 2% concentration is 0.81 mm. Inhibition zone diameter oil essential to growth mold *Candida albicans* caused by enter in category currently until strong according to criteria inhibition zone strength according to Davis and Stout. Difference the average diameter of the inhibition zone produced in each group concentration oil essential leaf kenikir and group control show significant results _ so that could concluded that on every concentration oil essential potential as antifungal with different abilities.¹²

Mechanism of oil essential leaf mischievous as antifungal is with formation an inhibition zone i.e. clear zone around increasingly discrete discs widen along increase concentration oil essential lemongrass fragrance given. Concentration oil essential largest used is 2.0% has a diameter of inhibition zone as big as 12.67 mm still have difference as big as 12.7mm compared with the diameter of the inhibition zone formed in the control positive ketoconazole 1.0% i.e of 8.93 mm.

Invasion of candida fungus begins with an adaptive form of the fungus (yeast) that is inhaled or attached to the body. This fungus will become a pathogen if there are conditions that allow for multiplication and produce mycotoxicity.¹¹

The cell membrane of *Candida albicans* consists of lipids and proteins that function as a barrier that prevents the movement of water or water-soluble substances from one space to another. Ergosterol is a layer of sterols that functions to help membrane permeability and regulate most of the liquid properties of fungi.¹³

Fluconazole will only bind to sensitive fungi or yeasts. The antifungal activity depends on the presence of sterols in the fungal or yeast cell membranes, especially ergosterol. As a result of the formation of bonds between sterols and antibiotics, there is a change in cell membrane

permeability so that cells will lose various molecules.¹⁴ The hydrophobic molecules that make up essential oils will attack the ergosterol in the fungal cell membrane, causing changes in membrane permeability and membrane damage, which in turn causes the fungal cell molecules to come out, causing cell death. Essential oil molecules can also interfere with the work of enzymes bound to yeast cell membranes, thereby interfering with the formation of cell membranes. In other words, essential oils can kill and inhibit the growth of fungi.¹⁵

Mechanism of ketoconazole in control positive as antifungal is with hinder the enzyme 14- α -sterol demethylase, which destroys ergosterol biosynthesis for membrane cytoplasm and causes accumulation of 14- α -methylsterol. Methylsterol this could disturb chain result phospholipids, damage function system enzymes on the membrane cell so that hinder growth mushrooms.^{17,18}

Analysis result show that compound main contained _ in oil essential oil essential leaf mischievous is 1,3,6-octatriene,3,7-dimethyl-, (E)- (CAS) with rate more than 35%. Oil essential part big arranged on component monoterpenes and sesquiterpenes. Based on Table 2. Compounds included _ group monoterpene there are five, namely Bicyclo 3.1.0 hexane, 4-methyl-1-(1-methylethyl, 1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (Z)- (CAS) cis-3,7; 1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)- (CAS). BETA; p-Mentha-1,5,8-triene; p-Mentha-1,5,8-triene. Compounds included group sesquiterpene there is ten, namely beta.-CARYOPHYLLENE; beta.-Selinene; beta.-CARYOPHYLLENE; beta.-Selinene; alpha.- amorphene; alpha.- Farnesene; germacrene d; delta.- Guaiene; Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-; (-)-Caryophyllene oxide; .alpha.-Santalol.

Factors that can influence results research that has been conducted is making suspension mushrooms and abilities different disc absorption, degree acidity (pH) of media, temperature, and humidity.⁷ Making suspension mold conducted with compare with Mc Farland standard visually. Suspension mushrooms made by researchers can so have level different turbidity with existing Mc Farland standards. Whereas ability Different disc absorption can also be influence result of the resulting inhibition zone diameter, because researcher no could sort out which disk has good absorption _ or not . _ This thing controlled by researchers with soaking disc disc in same time _ that is about 5 minutes.

From various description on has in accordance with proposed hypothesis _ that is oil essential Lemongrass (*Cymbopogon nardus* _ L. Rendle) has power resistor as antifungal to growth mold *Candida albicans*. The more tall concentration oil given essential, then the more high content _ substance antifungal in oil fragrant lemongrass essentials, so that the diameter of the inhibition zone formed the more big.

Some of the other factors that contribute to the

quality of essential oils are the quality of the soil in which the plants are grown, the temperature in the area, the climate/annual amount of rainfall in which the plants are grown, the height of the live plants, the distillation process, the time gap between crop harvesting and distillation, storage. oil after extraction, type of distillation equipment used etc.³

Factors that can affect the results of research that have been carried out are the manufacture of fungal suspensions and different disk absorption capabilities, the degree of acidity (pH) of the media, temperature, and humidity.⁴ The mushroom suspension was made by visually comparing it with Mc Farland's standard. The mushroom suspension made by the researcher may have a different turbidity level with the existing Mc Farland standard. Meanwhile, the absorption ability of different disks can also affect the results of the resulting inhibition zone diameter, because researchers cannot sort out which disks have good absorption or those that do not.

CONCLUSION

Essential oil of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* Kunth) has the potential as antifungal against the growth of *Candida albicans* ATCC 10231 strains.

The diameter of the inhibition zone of *Candida albicans* ATCC 10231 strains formed at various concentrations of essential oil of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* Kunth) 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0% had an inhibition zone diameter of 9.67 mm, 9.72 mm, 11.86 mm and 12.67 mm.

The optimal concentration of essential oil of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* Kunth) which is able to inhibit the growth of *Candida albicans* ATCC 10231 strains is 2.0% which has an inhibition zone diameter of 12.67 mm.

REFERENCES

1. Tyas A. Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Ahli Madya Analisis Kesehatan. Published online 2019:76.
2. Jiwintarum Y, Urip U, Wijaya AF, Diarti MW. Natural Media for The Growth of *Candida Albicans* Causes of Candidiasis by *Artocarpus Communis*. JKP. 2018;11(2):158. doi:10.32807/jkp.v11i2.10
3. Suryani AE. Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar Sarjana Sains Jurusan Fisika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin Makassar. :89.
4. Ardizzoni A, Boaretto G, Pericolini E, et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on *Candida albicans* adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Invest*. 2022;26(4):3613-3625. doi:10.1007/s00784-021-04330-8
5. Holmes IV JH, Connolly NC, Paull DL, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm res*. 2002;51(12):579-586. doi:10.1007/PL00012432
6. Wenas DM, Ramadania F. Aktivitas Antifungi Ekstrak Daun dan Kulit Jeruk Pamelon (*Citrus maxima* (Burm.) Merr.)

- terhadap Trichophyton mentagrophytes. *Journal of Science and Technology*. 2:9.
7. Revie NM, Iyer KR, Maxson ME, *et al.* Targeting fungal membrane homeostasis with imidazopyrazoindoles impairs azole resistance and biofilm formation. *Nat Commun*. 2022;13(1):3634. doi:10.1038/s41467-022-31308-1
 8. Fauzi M, Lely N. Karakterisasi dan Uji Aktivitas Antimikroba Minyak. Published online 2017:8.
 9. Ristiansyah DU. Uji Efektivitas Antibiotik Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium Aromaticum*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella Typhi* secara *in Vitro*. 2018;2(1):7.
 10. Taweechaisupapong S, Ngaonee P, Patsuk P, Pitiphat W, Khunkitti W. Antibiofilm activity and post antifungal effect of lemongrass oil on clinical *Candida dubliniensis* isolate. *South African Journal of Botany*. 2012;78:37-43. doi:10.1016/j.sajb.2011.04.003
 11. Wahyuningsih R, SahBandar IN, Theelen B, *et al.* *Candida nivariensis* Isolated from an Indonesian Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient Suffering from Oropharyngeal Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):388-391. doi:10.1128/JCM.01660-07
 12. Santi Perawati, Lili Andriani, Melianti D. Aktivitas Antifungi dari Ekstrak (*Mikania micrantha* Kunth) terhadap Trichophyton Mentagrophytes dan Trichophyton Rubrum: Aktivitas Antifungi dari Ekstrak (*Mikania micrantha* Kunth) terhadap Trichophyton mentagrophytes dan Trichophyton rubrum. *Biosense*. 2021;4(02):9-19. doi:10.36526/biosense.v4i02.1543
 13. Arendrup MC. Susceptibility and Epidemiology. :32.
 14. Sari ER, Nugraheni ER. Uji aktivitas antifungi ekstrak etanol daun cabai jawa (*Piper retrofractum*) terhadap pertumbuhan candida albicans. *J Nat Prod Biochem*. 2013;11(2):36-42. doi:10.13057/biofar/f110202
 15. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole Prophylaxis in Extremely Low Birth Weight Neonates Reduces Invasive Candidiasis Mortality Rates without Emergence of Fluconazole-Resistant *Candida* Species. *Pediatrics*. 2008;121(4):703-710. doi:10.1542/peds.2007-1130
 16. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(10):1797-1819. doi:10.1007/s10096-020-03912-w
 17. Siddik MB. Ketokonazol 2% terhadap *Candida albicans*. :8.
 18. Madeira PLB, Carvalho LT, Paschoal MAB, *et al.* In vitro Effects of Lemongrass Extract on *Candida albicans* Biofilms, Human Cells Viability, and Denture Surface. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6. doi:10.3389/fcimb.2016.00071



Perbandingan Kombinasi Senam Kaki dengan Hidroterapi dan Tanpa Hidroterapi terhadap Sensitivitas Kaki pada Lansia

Liliana Evita Triyuliani¹, Marijo², Raden Mas Soerjo Adji², Yuswo Supatmo³

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.815>

Diajukan : 08 September 2022
Diterima : 26 Oktober 2022

Afiliasi Penulis:
Program Studi Profesi Dokter,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro Semarang,
Indonesia

Korespondensi Penulis:
Liliana Evita Triyuliani
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Indonesia

E-mail:
evitaliliana@gmail.com

Latar belakang : Penuaan memengaruhi berbagai aspek kehidupan, salah satunya yaitu kesehatan, dimana fungsi tubuh pada lansia mengalami penurunan, seperti sensitivitas kaki yang menurun. Salah satu aktifitas fisik yang mudah dilakukan bagi lansia adalah senam kaki dan hidroterapi, dimana aktivitas tersebut dapat meminimalisir gangguan sensitivitas kaki. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbandingan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan tanpa hidroterapi terhadap sensitivitas kaki pada lansia.

Metode : Penelitian eksperimental dengan *parallel 3 groups pre and post-test design* pada 21 lansia di RW 04 Karang Wetan, Ungaran Barat yang dipilih dengan pendekatan *purposive sampling* dan dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok perlakuan melakukan intervensi selama 5 minggu dengan frekuensi tiga kali dalam satu minggu. Skor sensitivitas kaki diukur sebelum dan setelah intervensi menggunakan monofilament 10gr. Semakin baik sensitivitas kaki seseorang maka semakin tinggi jumlah skor sensitivitas kaki yang diperoleh dari hasil pengukuran menggunakan monofilament 10gr.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kombinasi senam kaki dan hidroterapi terjadi peningkatan skor sensitivitas kaki yang bermakna ($p < 0,05$) maupun pada kelompok perlakuan senam kaki saja ($p < 0,05$), sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan kenaikan skor sensitivitas kaki ($p > 0,05$). Pada kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dan hidroterapi dengan kelompok perlakuan senam kaki tidak ditemukan perbedaan yang bermakna.

Simpulan : Kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan tanpa hidroterapi yang dilakukan sebanyak 3 kali dalam seminggu selama 5 minggu terbukti meningkatkan skor sensitivitas kaki pada lansia. Namun diantara keduanya tidak didapatkan perbedaan bermakna yang lebih efektif dalam meningkatkan skor sensitivitas kaki pada lansia.

Kata kunci : Senam kaki, hidroterapi, sensitivitas kaki, lansia.

Comparison of Combination of Foot Exercise with Hydrotherapy and Without Hydrotherapy on Foot Sensitivity in the Elderly

Abstract

Background : Aging affects various aspects of life, one of them is health, where in the elderly there is a decrease in body functions, such as a decrease in foot sensitivity. One of the easy physical activities for the elderly are foot gymnastic and hydrotherapy in order to minimize the decrease in foot sensitivity. The aims of the study is to know the comparison of the combination of foot gymnastic with hydrotherapy and without hydrotherapy on foot sensitivity in the elderly.

Methods : Experimental research with parallel 3 groups pre and post-test design on 21 elderly in RW 04 Karang Wetan, West Ungaran selected by purposive sampling approach and divided into three groups. The treatment group intervened with a frequency of 3 times a week for 5 weeks. Foot sensitivity scores were measured before and after the intervention using a 10gr monofilament. The better the sensitivity of a person's feet, the higher the total foot sensitivity score obtained from the measurement results using a 10gr monofilament.

Results : The results showed a significant increase in foot sensitivity scores in the combination foot exercise and hydrotherapy group ($p < 0.05$) and the foot exercise treatment group ($p < 0.05$). In the control group, there was no increase in foot sensitivity score ($p > 0.05$). However, in the combined treatment group for foot exercises and hydrotherapy with the foot exercise treatment group, no significant differences were found.

Conclusion : The combination of foot exercise with hydrotherapy and without hydrotherapy performed 3 times a week for 5 weeks has been shown to increase foot sensitivity scores in the elderly. However, there was no significant difference between the two which was more effective in increasing foot sensitivity scores in the elderly.

Keywords : Foot gymnastic, hydrotherapy, foot sensitivity, elderly.

PENDAHULUAN

Lansia adalah seseorang yang berusia lebih dari 60 tahun.¹ Terdapat 901 juta kelompok usia tua ≥ 60 tahun atau 12% total populasi di dunia.² Pelebaran piramida kelompok tua tersebut juga terjadi di Indonesia. Pada tahun 2020 sebanyak 28 juta penduduk Indonesia merupakan lansia. Jumlah tersebut setara dengan 10,7% dari populasi Indonesia. Semakin bertambahnya usia, akan memengaruhi berbagai aspek kehidupan, terutama dalam hal aspek kesehatan, dimana tubuh lansia mulai mengalami penurunan fungsi sehingga dapat meningkatkan risiko disabilitas.³ Penuaan juga dikaitkan dengan perubahan degeneratif pada beberapa organ tubuh seperti, tulang, pembuluh darah, kulit, jantung, paru-paru, saraf, dan jaringan tubuh lainnya. Salah satu pola kerusakan pada sistem saraf tepi adalah neuropati perifer.⁴⁻⁶ Neuropati perifer berkaitan dengan saraf, waktu perjalanan penyakit dan patologi yang mendasarinya.⁷ Defisit neurologis yang paling umum adalah hilangnya refleks pada *ankle* dan hilangnya persepsi rangsang sentuhan halus.⁶ Gangguan sensoris menyebabkan hilang rasa dimana tidak dapat merasakan rangsang nyeri, kesemutan, sensasi getar, rasa baal, rasa sakit, kram, rangsang suhu, serta hilang/berkurangnya refleks tendo sehingga daya kewaspadaan salah satunya proteksi kaki akan hilang terhadap rangsang yang berasal dari luar. Pada lansia hal tersebut dapat disebabkan oleh perubahan pada integritas jaringan kulit dan penurunan fungsi saraf sensoris yang menurunkan sensitivitas kulit.⁸ Hilangnya atau penurunan sensasi pada kaki tersebut dapat dideteksi menggunakan

skrining sensitivitas kaki.⁹ Penurunan sensitivitas pada kaki juga erat kaitannya dengan perubahan fungsional pada sistem kardiovaskular seperti kenaikan tahanan vaskular menyebabkan penurunan perfusi jaringan sehingga terjadi pengurangan aliran darah untuk memenuhi kebutuhan jaringan.¹⁰

Salah satu pencegahan gangguan perfusi jaringan tepi pada lansia adalah dengan melakukan aktivitas fisik secara rutin. Senam kaki termasuk aktivitas yang bertujuan meminimalisir terjadinya cedera dan meningkatkan peredaran darah dan perfusi, terutama di kaki.¹¹ Pada penelitian ini, senam dilakukan dengan menggerakkan kaki dan sendi-sendi kaki. Dilakukan dalam waktu 9 menit sebanyak 3 kali seminggu selama 6 minggu yang berpedoman berdasarkan gerakan senam kaki diabetik, yang terdiri dari sebelas gerakan dan menggunakan media pendukung seperti koran. Senam kaki dapat merangsang pemulihan fungsi saraf tepi dengan menginhibisi *aldose reductase* yang menyebabkan penurunan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydroxide* (NADPH) sehingga akan meningkatkan aktivitas sel endotel. Penurunan NADPH berperan dalam meningkatkan sintesis oksida nitrat (NO) sehingga hipoksia pada saraf akan berkurang. Peningkatan nitrit oksida (NO) di endotel merangsang pemulihan fungsi saraf pada pasien.¹² Senam kaki juga bisa dikombinasikan dengan jenis terapi lainnya sehingga akan mendapat hasil yang lebih maksimal. Jenis terapi dikombinasikan seperti; terapi air hangat atau disebut juga dengan hidroterapi. Pada penelitian ini, hidroterapi merupakan proses dimana kaki direndam menggunakan air hangat pada ember dengan suhu

$40 \pm 1^\circ\text{C}$ selama 10 menit yang terbagi menjadi 2 sesi yaitu, perendaman di 5 menit pertama kemudian istirahat 1 menit dengan mengeluarkan kaki dari ember, lalu dimasukkan kembali pada ember selama 5 menit kedua. Hidroterapi bermanfaat untuk meningkatkan dilatasi pembuluh darah dan menjaga peredaran darah tetap lancar.¹³ Hidroterapi dengan air hangat yang bersuhu $38\text{--}40^\circ\text{C}$ di atas mata kaki bermanfaat melebarkan pembuluh darah, menurunkan tekanan darah, menurunkan ketegangan otot, meringankan nyeri sendi, membunuh kuman, menghilangkan bau serta meningkatkan kualitas tidur.¹⁴ Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan perbandingan senam kaki dengan hidroterapi dan tanpa hidroterapi terhadap sensitivitas kaki.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *parallel 3 groups pre and post-test design*. Subjek penelitian adalah 21 lansia di RW 04 Karang Wetan, Ungaran Barat yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi secara *purposive sampling*.

Kriteria inklusi yaitu (1) berstatus sebagai lansia di Wilayah RW 04 Karang Wetan, Ungaran Barat, Kabupaten Semarang, (2) berusia 60–80 tahun, (3) bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*, dan tidak terdapat kriteria eksklusi. Kriteria eksklusi: (1) Tidak bisa melihat, mendengar, dan berbicara, (2) Tidak dapat menggunakan dan mengerti bahasa Indonesia, (3) Gangguan Kejiwaan, (4) Disabilitas (termasuk keterbatasan fisik, intelektual, mental, dan/atau sensorik dalam jangka waktu lama dalam berinteraksi). Kriteria *drop out* pada penelitian ini apabila subjek penelitian tidak mengikuti seluruh kegiatan yang diselenggarakan oleh peneliti. Subjek penelitian dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi, dan kelompok perlakuan senam kaki. Kedua kelompok perlakuan diberikan intervensi selama 5 minggu dengan frekuensi tiga kali dalam seminggu. Adapun untuk kelompok kontrol tidak diberikan intervensi senam kaki dan hidroterapi.

Pada kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dimulai dengan memberikan intervensi hidroterapi dengan merendam kedua kaki di dalam ember yang berisi air hangat selama 15 menit dengan suhu $40 \pm 1^\circ\text{C}$ yang terbagi menjadi 2 sesi yaitu, perendaman di $7 \frac{1}{2}$ menit pertama kemudian istirahat 1 menit dengan mengeluarkan kaki dari ember, lalu dimasukkan kembali pada ember selama $7 \frac{1}{2}$ menit kedua. Kemudian dilanjutkan intervensi senam kaki yang dilakukan oleh kedua kelompok perlakuan dengan pemberian instruksi kepada subjek penelitian untuk duduk di kursi tidak bersandar dan kaki menyentuh

lantai. Subjek dapat melakukan gerakan senam kaki yang dipandu langsung oleh peneliti dan dibantu media proyektor agar memudahkan subjek penelitian mengikuti gerakan senam kaki.

Pengukuran sensitivitas kaki menggunakan monofilament 10gr yang dilakukan sebelum dan sesudah intervensi senam kaki dan hidroterapi. Teknis pengukurannya dengan memposisikan sudut monofilament 90° terhadap lokasi di kaki yang akan diperiksa, penekanan dilakukan selama 2 detik lalu segera ditarik. Dilakukan 3 kali pemeriksaan pada masing-masing lokasi. Hasil penilaian sensitivitas kaki dinyatakan sebagai skor sensitivitas kaki yang merupakan jumlah total dari 10 lokasi penekanan yang sudah ditentukan dari masing-masing kaki sehingga skor total kedua kaki adalah 20.

Data dianalisis secara deskriptif dan uji hipotesis. Perbedaan antara *pre-test* dan *post-test* dilakukan uji statistik dengan metode *paired-t test* karena untuk data yang berdistribusi normal yaitu kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2. Perbedaan antara *pre-test* dan *post-test* kelompok kontrol dilakukan uji statistik dengan metode uji *Wilcoxon* karena untuk data berdistribusi tidak normal. Perbedaan antara kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji statistik *Kruskal-Wallis* dan *Post Hoc Mann-Whitney*.

Ethical Clearance sudah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No.202/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2021

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Dua puluh satu lansia wilayah RW 04 Karang Wetan, Ungaran Barat, Kabupaten Semarang berpartisipasi dalam penelitian.

Perbandingan sensitivitas kaki

Berdasarkan tabel 2, pada kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dan hidroterapi didapatkan hasil dari uji beda antara *pre-test* dan *post-test* menunjukkan nilai $p < 0,05$ (0,008) yang berarti terdapat peningkatan skor sensitivitas kaki yang bermakna. Kemudian pada kelompok perlakuan senam kaki didapatkan hasil dari uji beda antara *pre-test* dan *post-test* menunjukkan nilai $p < 0,05$ (0,035) yang berarti terdapat peningkatan skor sensitivitas kaki yang bermakna. Pada kelompok kontrol, hasil dari uji beda antara *pre-test* dan *post-test* menunjukkan nilai $p > 0,05$ (0,083) yang berarti tidak terdapat peningkatan skor sensitivitas kaki yang bermakna.

Perbandingan sensitivitas kaki antar kelompok

Setelah dilakukan uji normalitas data, selisih skor *pre-test*

TABEL 1
Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok			p
	Kontrol (n=7)	Perlakuan 1 (n=7)	Perlakuan 2 (n=7)	
Usia	65,57 ± 3,55	65,43 ± 8,94	61,71±2,75	0,129**
Jenis kelamin	Laki-laki	4 (57,14%)	2 (28,57%)	0 (0%)
	Perempuan	3 (42,86%)	5 (71,43%)	7 (100%)
Tinggi Badan	1,64 ± 0,06	1,59 ± 0,04	1,61 ± 0,04	0,211*
Berat Badan	64 ± 6,81	64,43 ± 4,93	62,71 ± 4,35	0,831*
IMT	23,76 ± 2,18	25,35 ± 1,78	24,24 ± 1,52; 23,94	0,400**

§Nilai tabel adalah Rerata ± Simpang Baku; Median (min–max) *Uji One Way ANOVA **Uji Kruskal Wallis

TABEL 2
Perbedaan Skor Sensitivitas Kaki *Pre-test*, *Post-test*, dan Delta berdasarkan Perlakuan

Kelompok	Sensitivitas kaki		p	Delta
	<i>Pre test</i>	<i>Post test</i>		
Kontrol	17,57 ± 1,51	17,14 ± 1,77	0,083 ^a	-0,43 ± 0,54
Perlakuan 1	14,14 ± 3,53	18,14 ± 1,57	0,008 ^{¶*}	4,00 ± 2,71
Perlakuan 2	16,86 ± 2,61	19,29 ± 0,76	0,035 ^{¶*}	2,43 ± 2,37
p	0,065 [§]	0,039 ^{§*}		0,003 ^{‡*}

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$); [§]One Way ANOVA; [‡]Kruskal Wallis; [¶]Paired t; ^a Wilcoxon

TABEL 3
Perbedaan Skor Sensitivitas Kaki antar kelompok

Kelompok	Pre test	Post test	p	Keterangan
		Kontrol	0,002	Signifikan
Perlakuan 2		Kontrol	0,007	Signifikan

dan *post-test* sensitivitas kaki antar kelompok dianalisis menggunakan uji beda tak berpasangan dengan distribusi tidak normal menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan *Post Hoc Mann-Whitney*. Berdasarkan tabel 3, didapatkan perbedaan selisih nilai *pre-test* dan *post-test* skor sensitivitas kaki yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi ($p=0,002$).

Didapatkan juga perbedaan selisih nilai *pre-test* dan *post-test* skor sensitivitas kaki yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan senam kaki ($p=0,007$). Selain itu juga tampak perbedaan selisih

pretest dan *post-test* skor sensitivitas kaki yang tidak signifikan antara kelompok perlakuan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan kelompok perlakuan senam kaki ($p=0,318$).

DISKUSI

Pada penelitian ini menunjukkan hasil yang signifikan dari kedua kelompok perlakuan, baik pada kelompok intervensi kombinasi senam kaki dan hidroterapi maupun tanpa hidroterapi. Pada kelompok yang dilakukan kombinasi senam kaki dan hidroterapi

menunjukkan peningkatan sensitivitas kaki yang signifikan (*pre-test* ke *post-test*) dimana hasil tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Permatasari, Kartika Dwi., *et al* pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa setelah dilakukan intervensi terapi kombinasi senam kaki dan rendam air hangat terdapat peningkatan skor sensitivitas kaki yang signifikan pada lansia.² Perbedaan dengan penelitian tersebut terletak pada tujuan penelitian yang hanya mengetahui efektivitas terapi kombinasi senam kaki dan rendam air hangat terhadap sensitivitas kaki pada lansia, sedangkan pada penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan tanpa hidroterapi terhadap sensitivitas kaki pada lansia. Kelompok perlakuan yang diberi intervensi senam kaki pun juga menunjukkan peningkatan sensitivitas kaki yang signifikan (*pre-test* ke *post-test*) dimana hasil tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya dari Margareta pada tahun 2016 dimana 39 responden yang mengikuti senam kaki mengalami peningkatan sensitivitas kaki.¹⁵ Perbedaan dengan penelitian tersebut terletak pada lama waktu intervensi yaitu 2 kali perminggu selama 4 minggu dan alat pengukur yang digunakan berupa kapas dan sikat. Sedangkan pada penelitian ini intervensi dilakukan 3 kali perminggu selama 5 minggu dan pengukuran skor sensitivitas kaki menggunakan monofilament 10 gr. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak terdapat perubahan skor sensitivitas kaki yang signifikan dari nilai *pre-test* ke *post-test*.

Pada penelitian ini sebelum dilakukan perlakuan kombinasi senam kaki dan hidroterapi maupun tanpa hidroterapi didapatkan hasil *pre-test* skor sensitivitas kaki rendah pada sebagian subjek penelitian. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti usia, aktivitas sehari-hari, stress, riwayat penyakit dan lain sebagainya. Pada penelitian Herliawati tahun 2017 disebutkan bahwa kadar gula darah dapat memengaruhi sensitivitas kaki sehingga menyebabkan peningkatan viskositas darah sehingga aliran darah ke seluruh tubuh terganggu terutama bagian distal tubuh, salah satunya yaitu kaki.¹⁶ Adanya gangguan sensitivitas kaki merupakan komplikasi vaskuler pada susunan saraf perifer terutama pada komponen sensorik pada bagian distal ekstremitas.¹⁷ Kemudian setelah dilakukan perlakuan terjadi peningkatan skor sensitivitas kaki subjek penelitian yang signifikan. Penelitian tersebut didukung dengan hasil penelitian dari Setiawan (2011) bahwa gerakan senam kaki dapat melancarkan aliran darah dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan sensitivitas kaki.¹⁸

Sirkulasi darah yang lancar akan menyalurkan oksigen dan nutrisi menuju sel dan jaringan saraf sehingga proses metabolisme sel Schwann akan terpengaruh, dimana fungsi akson menjadi lebih optimal.¹⁹ Hal tersebut juga didukung oleh penelitian Widanti & Proverwati tahun 2010 bahwa senam kaki

dapat membantu melancarkan aliran darah, memperkuat otot-otot kecil kaki dan mencegah terjadinya kelainan bentuk kaki.²⁰ Pada penelitian yang dilakukan oleh Jati, 2017 yang berkaitan dengan hidroterapi, dimana merendam kaki dengan air hangat dapat mengatasi gangguan perfusi perifer yang akan memengaruhi sensitivitas kaki dalam waktu terapi kurang lebih dua minggu sehingga.²¹

Manfaat air panas pada jaringan yaitu terjadi metabolisme seiring dengan peningkatan pertukaran antara zat kimia tubuh dengan cairan tubuh, lalu efek biologis yaitu panas menyebabkan pembuluh darah dilatasi sehingga sirkulasi darah akan ikut meningkat. Dengan melakukan perawatan kaki seperti kaki direndam dalam air hangat dapat memperlancar sirkulasi darah di kaki sehingga asupan nutrisi pada kaki tercapai dan membuat syaraf syaraf pada kaki menjadi lebih sensitif, gejala pada kaki yang dirasakan penderita seperti neuropati akan berkurang, dan dapat mencegah komplikasi penyakit seperti ulkus diabetikum.²² Aktivitas kombinasi senam kaki dan hidroterapi merupakan aktivitas fisik yang menjadi pilihan terapi untuk lansia karena memiliki berbagai manfaat, meliputi memperbaiki aliran darah dan sirkulasi perifer, meningkatkan sensitivitas kaki dan melenturkan struktur otot.²

Keterbatasan dari penelitian ini yaitu sulitnya mengumpulkan data penelitian dikarenakan terkait dengan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) selama pandemi COVID-19 sehingga subjek penelitian sulit apabila jumlahnya besar. Selain hal tersebut, peneliti tidak dapat mengontrol seluruh aktivitas sehari-hari subjek penelitian selama penelitian berlangsung, serta subjek dengan diabetes dan non diabetes tidak dibedakan.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah didapatkan bahwa kombinasi senam kaki dan hidroterapi maupun senam kaki dapat meningkatkan sensitivitas kaki. Namun, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kombinasi senam kaki dengan hidroterapi dan hanya senam kaki. Pada penelitian ini masih perlu dilakukan dengan subjek yang lebih besar dan pembagian jenis kelamin yang lebih merata.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2004 Tentang Pelaksanaan Upaya Peningkatan Kesejahteraan Sosial Lanjut Usia. 2004.
2. Permatasari KD, Ratnawati D, Anggraini NV. Efektifitas Terapi Kombinasi Senam Kaki dan Rendam Air Hangat terhadap Sensitivitas Kaki pada Lansia dengan Diabetes Melitus. *Jurnal JKFT*. 2020;5(2):16–25.
3. Badan Pusat Statistik. *Statistik Penduduk Lanjut Usia*. Jakarta:

- Badan Pusat Statistik Republik Indonesia. 2019;37 p.
4. Olshansky SJ, Carnes BA. Ageing and health. *Sage Journals*. 2010;3(2):194-216.
 5. Medcalf SS. Peripheral neuropathy in older people. *GM, Pavilion Publ Media Ltd [Internet]*. 2012;(November):42. Available from: https://www.gmjournals.co.uk/Peripheral_neuropathy_in_older_people_29143.aspx.
 6. Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts M. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(5):309-18.
 7. Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Jakarta: EGC; 2014.
 8. Choi JH, Yoo KT, An HJ, Choi WS, Koo JP, Kim JI, et al. The effects of taping, stretching, and joint exercise on hip joint flexibility and range of motion. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(5):1665-8.
 9. Setyoko BA. Nilai Diagnostik Monofilamen 10 gr dan Skor Clinical Neurological Examination (CNE) Pada Polineuropati Diabetik. Semarang: Universitas Diponegoro Semarang 2003; 9-11.
 10. Pudjiastuti SS. Fisioterapi pada Lansia. Jakarta: Kedokteran; 2017.
 11. Wahyuni TD, Yuswanto TJA. Combination of DM Gymnastics and Foot Gymnastics Toward Peripheral Vascular Neuro on Type II Diabetes Mellitus Clients. *International Journal of - Science and Research (IJSR)*. 2017;6(3):41-9.
 12. Fadlilah S, Sucipto A, Rahil NH. Effectiveness of Diabetic Foot Exercises Using Sponges and Newspapers on Foot Sensitivity in Patient with Diabetes Mellitus. *Belitung Nursing Journal*. 2019;5(6):234-8.
 13. Lalage; Z. Hidup Sehat dengan Terapi Air. Klaten: Abata Press.2015.
 14. Harnani Y, Axmalia A. Terapi Rendam Kaki Menggunakan Air Hangat Efektif Menurunkan Tekanan Darah Pada Lanjut. *J Community Health [Internet]*. 2017;3(5):129-32. Available from: <https://doi.org/10.25311/keskom.Vol3.Iss4.127>.
 15. Margareta SS. Efektifitas Senam Kaki Diabetes terhadap Sensitivitas Kaki dan Resiko Jatuh pada Lansia DM. *Jurnal Nusantara Medika* 2016;3(7):59-78.
 16. Herliawati. Perbedaan Perubahan Nilai Sensitivitas Kaki Penderita Diabetes Mellitus di Wilayah Kerja Puskesmas Pembina Palembang. Palembang: Proceeding Seminar Nasional Keperawatan. 2017.
 17. Sidharta, P. & Mardjono M. Neurologi Klinis Dasar. Jakarta: Dian Rakyat; 2014.
 18. Setiawan. Senam Kaki Untuk Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga Universitas Muhammadiyah Malang*. 2011;7(1):57-64.
 19. Brahmantia B, Falah M, Rosidawati I, Sri R A, Dinia F N. Pengaruh Senam Kaki Diabetik terhadap Sensitivitas Kaki Penderita DM di Puskesmas Parungponteng Kecamatan Cibalong Kabupaten Tasikmalaya. *Healthc Nurs J*. 2020;2(2):15-9.
 20. Widanti, A. T. & Proverwati A. Senam Kesehatan. Yogyakarta: Nuha Medika; 2010.
 21. Jati AHR. Penerapan Rendam Kaki dengan Air Hangat untuk Meningkatkan Sirkulasi Darah Kaki pada Pasien Diabetes Mellitus di Desa Klopogodo Kecamatan Gombong Kabupaten Kebumen. Kebumen:Stikes Muhammadiyah Gombong 2017; 9-15p.
 22. Rasyid AN, Yulanda NA, Fauzan S. Perawatan Kaki Terhadap Perubahan Uji Sensitivitas Kaki Pada Penderita Dm Tipe 2. Tanjungpura. *J Nurs Pract Educ*. 2020;2(1).



Original Article

Korelasi Indeks Massa Tubuh dan Tekanan Darah dengan Rasio TG/HDL pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa

Yanuarita Tursinawati, Lilis Setiowati, Zulfachmi Wahab, Arum Kartikadewi

Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.817>

Diajukan : 08 September 2022
Diterima : 27 Oktober 2022

Afiliasi Penulis:
Program Studi S1 Kedokteran,
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:
Yanuarita Tursinawati
Jl. Kedungmundu Raya No.18, Semarang,
Jawa Tengah 50273, Indonesia

E-mail:
yanuarita_tursina@unimus.ac.id

Latar belakang : Salah satu komplikasi makrovaskuler penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yaitu penyakit jantung koroner (PJK). Kematian utama pada DMT2 disebabkan karena PJK. Rasio trigliserida (TG)/ *high density lipoprotein* (HDL) dapat memprediksi perkembangan PJK dan berkorelasi dengan indeks massa tubuh (IMT) dan tingkat tekanan darah. Penelitian ini bertujuan membuktikan korelasi IMT dan tekanan darah dengan rasio TG/HDL penderita DMT2 Etnis Jawa.

Metode : Sampel penelitian sejumlah 107 subjek DMT2 etnis Jawa. Data sekunder berupa rekam medis pasien DMT2 di Puskesmas, Semarang. Uji korelasi *Spearman* dipakai untuk menganalisis korelasi IMT dan tekanan darah dengan rasio TG/HDL dengan $p < 0,05$.

Hasil : Pada DMT2 etnis Jawa ditemukan rerata IMT adalah $24,3 \pm 3,3$ kg/m² dengan mayoritas IMT obesitas (42,1%), rerata tekanan darah sistolik ($138,4 \pm 19$ mmHg) dan tekanan darah diastolik ($80,5 \pm 8,9$ mmHg) dengan mayoritas mengalami prehipertensi (46,7%). Terdapat korelasi positif lemah yang signifikan antara IMT terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa ($r = 0,262$, $p = 0,006$). Tekanan darah tidak terdapat korelasi signifikan terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa ($r = -0,114$, $p = 0,243$).

Simpulan : Terdapat korelasi signifikan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa. Sedangkan tingkat tekanan darah tidak berkontribusi terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa.

Kata kunci : Indeks massa tubuh, tekanan darah, rasio TG/HDL, DMT2

Correlation of Body Mass Index and Blood Pressure with TG/HDL Ratio in Type 2 Diabetes Javanese Patients

Abstract

Background : One of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is coronary heart disease (CHD). CHD is The main cause of death in T2DM. Triglycerides (TG)/high density lipoprotein (HDL) ratio can predict CHD's development and correlates with body mass index (BMI) and blood pressure. This study aims to prove the correlation of BMI and blood pressure to TG/HDL ratio in Javanese Ethnic T2DM.

Methods : The research sample was 107 Javanese Ethnic T2DM. Secondary data used medical records of T2DM at the Puskesmas, Semarang. Spearman correlation test was used to analyze correlation of BMI and blood pressure to TG/HDL ratio with $p < 0.05$.

Results : The average BMI was 24.3 ± 3.3 kg/m² with the majority being obese (42.1%), systolic blood pressure (138.4 ± 19 mmHg) and diastolic blood pressure (80.5 ± 8.9 mmHg) with majority having prehypertension (46.7%). There was a significant weak positive correlation between BMI and TG/HDL ratio in Javanese ethnic T2DM ($r = 0,262$, $p = 0,006$). Blood pressure did not have a significant correlation with the TG/HDL ratio in Javanese ethnic T2DM ($r = -0,114$, $p = 0,243$).

Conclusion : There is a significant correlation between body mass index (BMI) and the ratio of TG/HDL in Javanese ethnic DMT2 patients. Meanwhile, the blood pressure level did not contribute to the TG/HDL ratio in Javanese people with DMT2.

Keywords : body mass index, blood pressure, TG/HDL ratio, T2DM.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data *World Health Organization* menunjukkan bahwa jumlah pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) di Indonesia yaitu 8,4 juta penduduk serta menempati peringkat keempat sedunia.¹ Data profil kesehatan Jawa Tengah tahun 2018, menunjukkan DMT2 menempati urutan kedua peningkatan penyakit tidak menular di Jawa Tengah setelah hipertensi yaitu sekitar 20,57%.² Etnis Jawa paling mendominasi sekitar 46% dari penduduk Indonesia.³ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa polimorfisme *CAPN10 SNP-19* berhubungan dengan kerentanan terhadap penyakit DMT2 Etnis Jawa.⁴ DMT2 merupakan faktor penyebab utama penyakit kardiovaskular, dengan risiko 2–4 kali lipatnya menjadikan penyakit jantung.⁵ Kematian utama pada DMT2 disebabkan karena Penyakit jantung koroner (PJK).⁵

Rasio trigliserida/*high density lipoprotein* (TG/HDL) merupakan indikator *non invasive* untuk mengidentifikasi individu yang berisiko mengalami penyakit jantung terutama pada penderita DMT2.⁶ HDL rendah dan TG tinggi pada sirkulasi menyebabkan akumulasi kolesterol pada sel beta pankreas, toksisitas seluler dan gangguan pada sekresi insulin yang akan menimbulkan insiden diabetes tipe 2.^{7,8} Penderita DMT2 kadang disertai dengan hipertensi dimana memiliki kadar trigliserida lebih tinggi.⁹ Penelitian oleh Hyungseon *et al.* 2018, pada kelompok yang memiliki rasio TG/HDL tinggi menunjukkan prevalensi hipertensi yang lebih tinggi pada awal masa dewasa. Risiko hipertensi menjadi tiga kali lipat lebih tinggi pada kelompok rasio TG/HDL yang tinggi.¹⁰ Studi ini bertujuan untuk membuktikan adakah korelasi antara IMT dan tingkat tekanan darah dengan rasio TG/HDL

husus pada penderita DMT2 Etnis Jawa sebagai upaya untuk mengidentifikasi penyakit kardiovaskuler pada penderita DMT2 Etnis Jawa, etnis yang terbesar di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Berdasarkan hasil perhitungan sampel minimum diperoleh sebanyak 33 sampel minimum. Data diambil dari Prolanis jumlah penderita DM sekitar 107 pasien peserta prolanis di Puskesmas Pandanaran, Puskesmas Gunungpati dan Puskesmas Purwoyoso, Semarang periode Maret 2020 yang dilibatkan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi meliputi penderita DMT2, usia 30–70 tahun, Etnis Jawa (dilihat dari dua keturunan di atasnya). Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, gagal jantung, Infark Miokard Akut.

Pengumpulan data dilakukan dengan data sekunder melalui data rekam medik dari rekam medis Prolanis pasien yang meliputi identitas, usia, jenis kelamin, tinggi badan (TB), berat badan (BB), IMT, tekanan darah, kadar HDL dan kadar trigliserida (TG). Pengukuran IMT didapatkan dari BB dalam kg dibagi TB dalam meter berdasarkan kriteria sesuai Asia Pasifik.¹¹ Tingkat tekanan darah adalah tekanan darah yang terdiri dari tekanan sistolik dan tekanan diastolik, kemudian diklasifikasikan berdasarkan JNC VII. Normotensi jika Tekanan Darah Sistolik (TDS) < 120 mmHg dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) < 80 mmHg, Prehipertensi: TDS $120-139$ mmHg dan TDD $80-89$ mmHg, Hipertensi stage 1: TDS $140-159$ mmHg atau TDD $90-99$ mmHg, Hipertensi stage 2: TDS ≥ 160 mmHg atau TDD ≥ 100 mmHg.¹² Rasio TG/HDL didapatkan dari

perbandingan dari kadar trigliserida (mg/dL) dengan HDL (mg/dL). Pemeriksaan kadar TG dan HDL dilakukan setelah pasien DM melakukan puasa 8 jam kemudian dilakukan pengukuran pada laboratorium di kota Semarang.

Analisis bivariat menggunakan uji korelasi Spearman dengan $p < 0,05$. Persetujuan Etik didapatkan melalui *Ethical Clearance* No. 096/EC/FK/2020 oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang. Pengambilan data dilaksanakan setelah mendapatkan perizinan Puskesmas Gunungpati dan Puskesmas Purwoyoso Kota Semarang.

HASIL

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan responden berjumlah 107 orang, rerata usia penderita DMT2 pada penelitian ini adalah $58,63 \pm 6,908$ tahun. Sebagian besar responden berjenis kelamin perempuan (80,4%). IMT penderita DMT2 pada penelitian ini berkisar antara 17,3 sampai 33,3 dengan rata-rata $24,3 \pm 3,3$ kg/m² dan sebagian besar penderita DMT2 memiliki kategori IMT obesitas (42,1%). Tekanan darah sistolik penderita DMT2 pada penelitian ini berkisar antara 102 sampai 212 dengan rata-rata

$138,4 \pm 19$ mmHg. Tekanan darah diastolik penderita DMT2 pada penelitian ini berkisar antara 58 sampai 105 dengan rata-rata $80,5 \pm 8,9$ mmHg dan sebagian besar penderita DMT2 mengalami prehipertensi (46,7%). Rasio TG/HDL penderita DMT2 pada penelitian ini berkisar antara 0,8 sampai 39,4 dengan rata-rata $3,8 \pm 4,1$.

Berdasarkan hasil uji korelasi *Spearman* yang tertera pada Tabel 2 terdapat korelasi signifikan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa $r = 0,262, p = 0,006$. Korelasi positif lemah menunjukkan bahwa semakin meningkat indeks massa tubuh (IMT), maka semakin meningkat pula nilai rasio TG/HDL nya. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara tekanan darah terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa $r = -0,114, p = 0,243$.

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan responden DM tipe 2 etnis Jawa dengan meninjau dari segi IMT dimana didapatkan hasil bahwa sebagian besar merupakan obesitas (42,1%). Meskipun secara statistik dibuktikan oleh penelitian terdahulu menyebutkan tidak ada perbedaan signifikan IMT antara kelompok DM dan Non DM.¹³ Hasil studi ini

TABEL 1
Karakteristik Sampel

Variabel		N	Persentase	Mean ± SD
Usia (tahun)				58,6 ± 6,9
Jenis Kelamin	Perempuan	86	80,4	–
	Laki-laki	21	19,6	
	Total	107	100	
Indeks Massa Tubuh (skor)	<i>Underweight</i> (<18,5)	2	1,9	24,3 ± 3,3
	Normal (18,5–22,9)	40	37,4	
	<i>Overweight</i> (23–24,9)	20	18,7	
	Obesitas (≥ 25)	45	42,1	
	Total	107	100	
Tekanan Darah Sistolik (TDS)				138,4 ± 19
Tekanan Darah Diastolik (TDD)				80,5 ± 8,9
Tekanan Darah	Normal	9	8,4	–
	Prehipertensi	50	46,7	
	Hipertensi stage 1	36	33,6	
	Hipertensi stage 2	12	11,2	
	Total	107	100	
Rasio TG/HDL				3,8 ± 4,1

TABEL 2
Korelasi IMT dan tingkat tekanan darah dengan rasio TG/HDL

Variabel	r	p value
Indeks massa tubuh (IMT)	0,262*	0,006*
Tingkat tekanan darah	-0,114	0,243

menunjukkan bahwa IMT berkorelasi positif terhadap rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa. Semakin meningkat indeks massa tubuh (IMT), maka semakin meningkat pula nilai rasio TG/HDL. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yang membuktikan bahwa peningkatan rasio TG/HDL juga meningkat 32% pada populasi *overweight*, sedangkan pada populasi obesitas meningkat 36%.¹⁴ Berbeda dengan hasil studi lainnya yang menganalisis 100 sampel pasien DM dimana hasilnya menunjukkan bahwa IMT tidak berhubungan dengan rasio TG/HDL.¹⁵

Resistensi insulin umumnya diderita oleh seseorang yang memiliki berat badan *overweight* atau obesitas. Produksi insulin yang tidak adekuat oleh sel beta pankreas menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia).¹⁶ Resistensi insulin menyebabkan dislipidemia terogenik dengan beberapa cara insulin menekan lipolisis dalam adiposit, sehingga sinyal insulin yang terganggu menaikkan lipolisis, yang berefek pada kenaikan kadar *Free Fatty Acid* (FFA). Sintesis TG pada hati memerlukan FFA. Resistensi insulin DMT2 dikaitkan dengan kadar trigliserida tinggi dan HDL-C rendah. Resistensi insulin terkait erat dengan peradangan yang disebabkan oleh asam lemak makanan, akumulasi *diacylglyceride* (DAG) yang menghambat pensinyalan insulin dan meningkatkan stres retikulum endoplasma dan stress oksidatif. Asam lemak tinggi (terutama asam arakidonat) menghasilkan 12-HETE yang sangat beracun bagi beta pankreas dan menyebabkan kerusakan sel. Penelitian pada etnis Jawa menunjukkan bahwa polimorfisme CAPN10 SNP19 memiliki hubungan dengan kerentanan DMT2 pada etnis Jawa, karena CAPN10 SNP19 ini dapat mengurangi sekresi insulin pada sel pankreas.⁴

Berdasarkan hasil penelitian ini, korelasi lemah antara IMT dengan rasio TG/HDL dapat disebabkan karena dimungkinkan penderita telah menjalani terapi sehingga berpengaruh terhadap kadar profil lipid dalam plasmanya. Berdasarkan uji korelasi yang dilakukan menunjukkan bahwa tingkat tekanan darah tidak memiliki korelasi dengan rasio TG/HDL. Penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara tekanan darah sistolik maupun diastolik terhadap rasio TG/HDL terutama pada wanita dengan kelompok TG/HDL-C <3,0 dan kelompok dengan rasio TG/HDL-C >3,0.¹⁷ Rasio TG/HDL berhubungan dengan risiko kekakuan arterial pada

populasi hipertensi yang akan menyebabkan komplikasi makro ataupun mikrovaskuler seperti penyakit serebrovaskuler atau kerusakan ginjal.¹⁸

Perbedaan penelitian terdahulu dengan hasil penelitian ini dipengaruhi oleh faktor faktor diantaranya jumlah sampel, ras atau etnis sampel, karakteristik sampel, dan riwayat konsumsi obat antihipertensi. Jumlah sampel pada studi ini juga lebih sedikit dibandingkan penelitian diatas. Perbedaan wilayah antara perkotaan dan perdesaan mempengaruhi karakteristik profil lipid pada penderita DMT2. Perbedaan yang signifikan pada profil lipid yaitu HDL, kadar HDL pada penderita DMT2 lebih tinggi pada kelompok penduduk yang tinggal di wilayah perkotaan dibandingkan yang tinggal di wilayah perdesaan.¹⁹ Selain itu pada penelitian ini subjek dikhususkan pada penderita diabetes melitus yang memiliki etnis Jawa. Perbedaan etnis juga disinyalir menyebabkan interaksi gen dengan lingkungan yang menyebabkan peningkatan tekanan darah pada penderita DM. Banyak gen yang berpengaruh terhadap kerentanan terhadap DM dan hipertensi, salah satunya adalah gen *Calpain 10* (CAPN 10). Gen CAPN 10 dipengaruhi oleh beberapa metabolisme glukosa, regulasi insulin dan diferensiasi adiposit. Sensitivitas insulin yang berkurang atau resistensi insulin merupakan kunci dari sindroma metabolik dan juga dapat berperan sebagai penyebab hipertensi. Resistensi insulin dapat berperan sebagai penyebab hipertensi.²⁰

Insulin bekerja pada nefron ginjal untuk merangsang reabsorpsi garam dalam rangka mempertahankan volume vaskuler untuk pengaturan tekanan darah sistemik. Pada obesitas dengan resistensi insulin, ekskresi natrium menurun oleh insulin sehingga kemampuan insulin untuk merangsang penyerapan garam dipertahankan. Mekanisme reabsorpsi garam yang distimulasi insulin dan gangguan vasodilatasi inilah menjadi penyebab hipertensi pada individu dengan obesitas.²⁰ Keterbatasan penelitian ini adalah belum mempertimbangkan responden dengan rutin konsumsi terapi antihiperlipidemia dan anti hipertensi.

SIMPULAN

Terdapat korelasi signifikan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa. Korelasi positif lemah menunjukkan bahwa

semakin meningkat indeks massa tubuh (IMT), maka semakin meningkat pula nilai rasio TG/HDL nya. Tekanan darah tidak berkorelasi dengan rasio TG/HDL pada penderita DMT2 etnis Jawa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khairani. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI: Hari diabetes sedunia tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019. p.1-8.
2. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil kesehatan provinsi jawa tengah tahun 2017. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2017.
3. Herningtyas EH. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019;377(19):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7>
4. Tursinawati Y, Rohmani A, Kartikadewi A. CAPN10 SNP-19 is associated with susceptibility of type 2 diabetes mellitus: A javanese case-contro study. *Indones Biomed J*. 2020;12(2):109-14. DOI: 10.18585/inabj.v12i2.984
5. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(1):8-16. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000116.
6. Ahmad Kamil Nur Zati Iwani, Muhammad Yazid Jalaludin , Ruziana Mona Wan Mohd Zin, Md Zain Fuziah, Janet Yeow Hua Hong, Yahya Abqariyah, Abdul Halim Mokhtar and WNWM. TG□: HDL-C Ratio Is a Good Marker to Identify Children Affected by Obesity with Increased Cardiometabolic Risk and Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*. 2019;8586167:1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/8586167>.
7. DEMIRAL M. A novel diagnostic tool in determining insulin resistance in obese children: Triglyceride / HDL ratio. *J Surg Med*. 2021;5(11):1144-7.
8. Lim TK, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio and the incidence risk of type 2 diabetes in community dwelling adults: A longitudinal 12-year analysis of the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pr [Internet]*. 2020;163:1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108150>
9. Siregar J. Perbandingan profil lipid dengan hipertensi pada diabetes mellitus tipe 2 dengan atau tanpa hipertensi di RS H. Adam Malik, Medan, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(2):354-8. doi: 10.15562/ism.v10i2.376
10. Yeom H, Kim HC, Lee JM, Jeon Y, Suh I. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio among adolescents is associated with adult hypertension: The Kangwha study. *Lipids Heal Dis*. 2018;17(1):4-9. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0861-y>.
11. Jajat J, Suherman A. Indonesian Children and Adolescents' Body Mass Index: WHO and Asia-Pacific Classification. In: 4th International Conference on Sport Science, Health, and Physical Education (ICSSHPE 2019). 2020. p. 263-6.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, *et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. *Hypertension*. 2018;71(6):E13-115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
13. Tursinawati Y, Kartikadewi A, Nuriyah K, Setyoko S, Yuniastuti A. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Ankle Brachial Index (ABI) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa. *J Kesehat*. 2020;11(2):197-203.
14. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Marillet AG, Leiva Sisniegues CE, *et al*. Use of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk: Impact of obesity? *J Investig Med*. 2017;65(2):323-7. doi:10.1136/jim-2016-000248.
15. Lumbantobing AN, Suandy S, Lubis IA. Hubungan indeks massa tubuh dengan rasio TG/HDL pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *J Prima Med Sains*. 2022;4(1):11-6. DOI: 10.34012/jpms.v4i1.2283.
16. Decroli E. *Diabetes Melitus Tipe 2*. 1st ed. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019. 4-6 p.
17. Borrayo G, Basurto Acevedo M de L, González-Escudero E, Diaz A, Vázquez A, Sánchez L, *et al*. TG/HDL-C ratio as cardiometabolic biomarker even in normal weight women. *Acta Endocrinol*. 2018;14(2):261-7. doi: 10.4183/aeb.2018.261.
18. Wu Z, Zhou D, Liu Y, Li Z, Wang J, Han Z, *et al*. Association of TyG index and TG/HDL-C ratio with arterial stiffness progression in a non-normotensive population. *Cardiovasc Diabetol [Internet]*. 2021;20(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01330-6>
19. Tursinawati Y, Kartikadewi A, Yuniastuti A. Rural-Urban Differences in Characteristic and Lipid Profile Among Javanese Ethnic of Type 2 Diabetes Patients. In: *Advances in Health Sciences Research*. 2021. p. 136-41.
20. Yanuarita Tursinawati, Arum Kartikadewi RFH. Association of CAPN10 SNP-19 (rs3842570) Polymorphism on Fasting Plasma Glucose, Blood Pressure and Body Mass Index of Javanese Type-2 Diabetes Patients Association of CAPN10 SNP-19 (rs3842570) Polymorphism on Fasting Plasma Glucose, Blood Pressure. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019. p.1-6. doi:10.1088/1755-1315/292/1/012031.



Original Article

Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Diabetes Mellitus

Dimas Adi Patria¹, Rery Budiarti¹, Dian Ayu Ruspita¹,
Kanti Yunika¹, Tania Tedjo Minuljo², Farokah¹

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

²Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.824>

Diajukan : 23 September 2022
Diterima : 11 November 2022

Afiliasi Penulis :

Program Studi Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis :

Dimas Adi Patria
Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang 50244, Indonesia

E-mail :

adipatriadimas@gmail.com

Latar belakang : *Sleep Disordered Breathing* (SDB) memiliki hubungan dua arah dengan sindrom metabolik seperti *Diabetes Mellitus* (DM) dan hipertensi, komponen sindrom metabolik meningkatkan risiko terjadinya SDB. IMT >30 kg/m², aktivitas fisik, lingkar leher >40 cm dan hipertensi berisiko tinggi terhadap kejadian SDB. SDB telah terbukti meningkatkan risiko dan keparahan DM, sehingga penanganan SDB dibutuhkan untuk tindakan preventif DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa obesitas, lingkar leher besar, hipertrofi konka inferior, deviasi septum hidung, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia, obstruksi saluran nafas atas dan hipertensi merupakan faktor risiko yang mempengaruhi kejadian SDB pada penderita DM.

Metode : Penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* melibatkan subyek sebanyak 57 penderita DM rawat jalan di Poli Penyakit Dalam RSUP Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi pada bulan Januari 2022 – Maret 2022. Data diperoleh dari rekam medik, kuesioner ESS, pemeriksaan fisik THT dan pemeriksaan *Laryngoscopy Flexible*. Analisis menggunakan uji *Chi-Square* dan uji regresi multivariat.

Hasil : Rerata usia 51,87 tahun, dengan SD 9.094, termuda usia 27 tahun, tertua usia 63 tahun. Laki-laki sebanyak 28 (49,1%) dan perempuan 29 (50,9%). Obesitas ($p=0,036$), lingkar leher besar ($p=0,017$), hipertrofi konka inferior ($p=0,020$), makroglosia ($p=0,012$), hipertrofi tonsila palatina ($p=0,017$), hipertensi ($p=0,001$), dan obstruksi saluran nafas atas ($p=0,020$) merupakan faktor risiko SDB pada penderita DM. Analisis regresi multivariat didapatkan obesitas ($p=0,043$ RP=13,387.CI 95%:1,083–165,475) dan hipertrofi tonsil palatina ($p=0,019$ RP=9,703.CI 95%=1,446–65,121) merupakan faktor risiko yang paling dominan.

Simpulan : Obesitas, lingkar leher besar, hipertrofi konka inferior, makroglosia, hipertrofi tonsila palatina, hipertensi, dan obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor risiko SDB pada penderita DM. Obesitas dan hipertrofi tonsil palatina merupakan faktor risiko yang paling dominan.

Kata kunci: SDB, DM, faktor risiko, hipertrofi tonsil, makroglosia

Risk Factors of Sleep Disordered Breathing in Diabetes Mellitus Patient

Abstract

Background : Sleep Disordered Breathing (SDB) has a two-way relationship with metabolic syndromes such as Diabetes Mellitus (DM) and hypertension, components of the metabolic syndrome increase the risk of SDB. BMI >30 kg/m², physical activity, neck circumference >40 cm and hypertension are at high risk for SDB. SDB has been shown to increase the risk and severity of DM, so that SDB treatment is needed for DM preventive measures. The objectives of this study was to know that obesity, large neck circumference, inferior turbinate hypertrophy, nasal septal deviation, palatine tonsil hypertrophy, macroglossia, upper airway obstruction and hypertension are factors risk that affects the incidence of SDB in DM patients.

Methods : An analytical observational study with a cross sectional design involving 57 outpatient DM patients at the Internal Medicine Polyclinic of Kariadi Hospital Semarang who met the inclusion criteria in January 2022 – March 2022. Data were obtained from medical records, ESS questionnaire, physical examination and Flexible Laryngoscopy examination. The analysis used Chi-Square test and multivariate regression test.

Results: The mean age is 51.87 years, with SD 9.094, the youngest is 27 years old, the oldest is 63 years old. Men were 28 (49.1%) and women 29 (50.9%). Obesity ($p=0.036$), large neck circumference ($p=0.017$), inferior turbinate hypertrophy ($p=0.020$), macroglossia ($p=0.012$), palatine tonsil hypertrophy ($p=0.017$), hypertension ($p=0.001$), and obstruction upper respiratory tract ($p=0.020$) is a risk factor for SDB in DM patients. Multivariate regression analysis showed that obesity ($p=0.043$ RP=13.387. 95% CI: 1.083–165.475) and palatine tonsil hypertrophy ($p=0.019$ RP=9.703. 95% CI=1.446–65.121) were the most dominant risk factors.

Conclusion : Obesity, large neck circumference, inferior turbinate hypertrophy, macroglossia, palatine tonsil hypertrophy, hypertension, and upper airway obstruction are risk factors for SDB in DM patients. Obesity and palatine tonsil hypertrophy are the most dominant risk factors.

Keywords : SDB, DM, Risk Factors, Tonsil Hypertrophy, Macroglossia

PENDAHULUAN

Obstructive sleep apnea (SDB) adalah gangguan pernapasan terkait tidur yang umum dan berlangsung kronis. SDB ditandai dengan penyempitan periodik dan obstruksi jalan napas faring selama tidur.¹ Data prevalensi SDB dari 16 negara dan 17 penelitian memperkirakan 936 juta orang dewasa berusia 30–69 tahun pria dan wanita memiliki SDB ringan hingga berat dan 425 juta orang SDB sedang hingga berat.² Gejala SDB yang paling umum adalah kantuk yang berlebihan sebanyak 15–50%.³ SDB memiliki hubungan dua arah dengan sindrom metabolik seperti diabetes mellitus (DM) dan hipertensi, yaitu komponen sindrom metabolik meningkatkan risiko terjadinya SDB, begitu juga sebaliknya. SDB dikaitkan dengan 2 hingga 3 kali lipat peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan metabolisme.⁴ Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang ditemukan pada SDB, juga bisa ditemukan pada sindrom metabolik yang dapat terjadi secara independen. maupun ditingkatkan oleh SDB.⁵

Hubungan SDB dan DM tampak dari faktor risiko keduanya yang relatif sama, seperti obesitas, usia, lingkaran leher besar, sehingga penanganan SDB dibutuhkan untuk tindakan preventif DM, begitu pula sebaliknya.^{6,5} SDB mengubah metabolisme glukosa, meningkatkan resistensi insulin, dan berhubungan dengan perkembangan diabetes mellitus tipe 2.⁷

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa diabetes merupakan faktor risiko SDB, ada hubungan yang signifikan antara diabetes dan kejadian SDB.⁸ Hasil

penelitian *cross sectional* pada penderita DM dengan menggunakan kuesioner STOP-BANG mendapatkan IMT >30 kg/m², aktivitas fisik, lingkaran leher >40 cm dan hipertensi berisiko tinggi terhadap kejadian SDB.⁹ Tujuan penelitian ini adalah mengetahui bahwa obesitas, lingkaran leher besar, hipertrofi konka inferior, deviasi septum hidung, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia, obstruksi saluran nafas atas dan hipertensi merupakan faktor risiko SDB pada penderita DM.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan di klinik rawat jalan Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang selama 3 bulan (Januari 2022 sampai Maret 2022). Sampel minimal yang ditentukan sebanyak 57 dengan kriteria inklusi penderita DM, usia 30–65 tahun berobat rutin di klinik rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang, memiliki data rekam medis lengkap dan setuju diikutkan dalam penelitian. Kriteria eksklusi yaitu pasien sedang dalam pengobatan gangguan depresi sedang–berat (konsumsi obat-obatan yang membuat kantuk), infeksi akut saluran pernafasan akut.

Penilaian SDB menggunakan kuisisioner *Epsworth Sleepiness Scale* (ESS), dikatakan SDB jika hasil skor ESS ≥ 10 . Dilakukan pengukuran lingkaran leher, tinggi badan, berat badan, tekanan darah, pemeriksaan tenggorok hidung untuk menilai septum deviasi, hipertrofi konka inferior, hipertrofi tonsila palatina (ukuran tonsil T3 dan

T4), penilaian makroglosia dengan pemeriksaan orofaring tanpa menggunakan *tongue spatel* (pemeriksaan *Friedman Tongue Position*). Penilaian Obstruksi saluran nafas atas dengan *Muller's Manuver* menggunakan *flexible rhinolaryngoscope*. Obstruksi derajat ringan: kolaps <25–50%. Obstruksi derajat sedang–berat: kolaps >50%. Kriteria DM dan hipertensi berdasarkan diagnosis yang ditentukan oleh sejawat Spesialis Penyakit Dalam sub divisi endokrinologi. Data yang diperoleh dikelompokkan sesuai jenis data, dilakukan *coding* dan *entry*, kemudian dianalisis dengan menggunakan piranti lunak statistik dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dan uji multivariat regresi logistik. *Ethical Clearance* No.964/EC/KEPK-RSDK/2021 didapatkan dari komisi etik penelitian dan ijin penelitian No: DP.02.01/I.II/9683/2021 dari RSUP Dr.Kariadi Semarang.

HASIL PENELITIAN

Total subjek yang diperoleh sebanyak 57 penderita DM yang memenuhi kriteria inklusi, rerata usia 51,87 tahun dengan SD 9.094 termuda usia 27 tahun, tertua usia

63 tahun. 28 laki-laki (49,1%) dan 29 perempuan (50,9%).

DISKUSI

Prosentase DM tipe 2 orang Asia Selatan dua kali lipat dibanding orang kulit putih dan memiliki kontrol glikemik yang lebih buruk. Orang Asia Selatan memiliki tingkat prevalensi komorbiditas yang lebih besar. Kejadian SDB berat (AHI > 30 kejadian/ jam), orang Asia Selatan lebih muda (45 ± 13 tahun) dibanding orang kulit putih Eropa (52 ± 11 tahun).¹⁰ Pertambahan berat badan adalah proses lambat yang ditopang oleh faktor gaya hidup seperti kurang tidur, asupan kalori berlebihan dan genetika.¹¹ Obesitas merupakan faktor predisposisi utama untuk diabetes dan komponen lain dari sindrom metabolik.¹¹ Hasil penelitian didapatkan obesitas merupakan faktor risiko terhadap kejadian SDB ($p=0,036$). Penderita DM dengan obesitas berisiko 1,3x lebih tinggi untuk terjadi SDB. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa subyek obesitas dengan (IMT >40 kg/m²) kemungkinan mengalami SDB sebesar 64–98%.¹² Obesitas adalah faktor risiko reversibel yang paling penting untuk SDB. Sekitar 70% individu dengan SDB mengalami obesitas, dan pada

TABEL 1
Karakteristik Subjek

Variabel		Jumlah	%
SDB	ESS>10	45	78,9%
	ESS<10	12	21,1%
Obesitas	Ya	19	33,3%
	Tidak	38	66,7%
Lingkar leher besar	Besar	27	47,4%
	Tidak	30	52,6%
Hipertrofi konka inferior	Hipertrofi	44	77,2%
	Tidak	13	22,8%
Septum deviasi	Deviasi	36	63,2%
	Tidak	21	36,8%
Hipertrofi tonsil	Hipertrofi	27	47,4%
	Tidak	30	52,6%
Makroglossia	Makroglossia	28	49,1%
	Tidak	29	50,9%
Hipertensi	Hipertensi	22	38,6%
	Tidak	35	61,4%
Obstruksi saluran nafas atas	Ringan	36	63,2%
	Sedang – Berat	21	36,8%

TABEL 2
Analisis faktor risiko pada penderita DM

Variabel	p	RP	CI 95%
Obesitas	0,036 ^o	1,33	1,060–1,676
Lingkar leher besar	0,017 ^o	1,389	1,055–1,828
Hipertrofi konka inferior	0,020 ^o	1,604	0,95–2,89
Septum deviasi	0,082 ^o	1,292	0,93–1,80
Hipertrofi tonsil	0,017 ^o	1,39	1,055–1,83
Makroglossia	0,012 ^o	1,417	1,07–1,82
Hipertensi	0,001 ^o	1,52	1,19–1,93
Obstruksi saluran nafas atas	0,020 ^o	1,371	1,082–1,738

CI 95% bermakna bila $p < 0,05$; ^ouji Fisher's Exact test; ^ouji Chi Square

TABEL 3
Analisis Multivariat Regresi Logistik

Variabel	p	RP	CI 95%
Obesitas	0,043*	13,387	1,083–165,476
Lingkar leher besar	0,205	3,306	0,521–20,990
Hipertrofi konka inferior	0,329	2,878	0,344–24,060
Septum deviasi	0,067	5,171	0,890–30,042
Makroglossia	0,054	6,479	0,967–43,407
Hipertrofi tonsil	0,019*	9,703	1,446–65,121
Obstruksi saluran napas atas	0,415	2,752	0,241–31,441

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

subjek yang sangat gemuk kemungkinan terjadinya SDB 12–30 kali lebih tinggi dibanding populasi umum.¹⁰ Pembesaran jaringan lunak di sekitar saluran napas bagian atas yang disebabkan oleh obesitas terkait timbunan lemak subkutan dan periluminal dapat mengubah komplians dinding saluran napas bagian atas dan mempersempit area luminal. Dengan demikian, peningkatan kemungkinan kolaps saluran napas dapat menjelaskan patogenesis SDB pada pasien obesitas. Patogenesis SDB dapat dimediasi juga oleh efek sekunder yang disebabkan oleh obesitas, seperti peradangan, resistensi insulin, adipositas visceral, dan mekanisme saraf.¹³ Resistensi insulin akan menyebabkan terhalangnya pula kinerja leptin menghantarkan sinyal kenyang ke otak, karena sel tidak menerima glukosa oleh kinerja insulin, sehingga tubuh menganggap masih butuh energi dan terus merasakan lapar. Hormon leptin dikeluarkan kedalam sistem sirkulasi oleh jaringan adiposa. Serum dan plasma leptin tertinggi terdapat pada orang yang memiliki IMT tertinggi.¹⁴

Ghrelin meningkatkan nafsu makan dan penambahan berat badan dan mungkin memiliki peran dalam pengobatan dan pencegahan obesitas.

Distribusi jaringan adiposa lokal di sekitar leher lebih terkait dengan SDB daripada obesitas umum. Lingkar leher mungkin menjadi faktor yang lebih efektif dalam menentukan keberadaan dan tingkat keparahan SDB. Lingkar leher dianggap juga sebagai penanda obesitas sentral dan telah dikaitkan tidak hanya dengan SDB tetapi juga dengan peningkatan risiko kardiovaskular dan kadar insulin.¹³ Hasil penelitian didapatkan penderita DM dengan lingkar leher besar berisiko 1,39x lebih tinggi untuk terjadi SDB. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa lingkar leher yang besar lebih terkait dengan SDB daripada obesitas, hasil ini juga konsisten dengan penelitian sebelumnya yang meneliti pada subjek orang Jepang.¹³

Sumbatan hidung lebih dari 50% dari total saluran napas atas menyebabkan resistensi dan memainkan

peran penting dalam pembentukan fungsi fisiologis seperti pelembapan, pemanasan, dan penyaringan udara. Resistensi terbesar terhadap aliran udara hidung di daerah vestibulum dan katup hidung, septum, dan konka inferior.¹⁵ Peningkatan *nasal resistance* menghasilkan tekanan negatif selama inspirasi, obstruksi hidung dapat menjadi faktor predisposisi kolapsnya jalan nafas atas dan menjadi salah satu faktor risiko.^{15,16} Hal tersebut tergantung pada berat ringannya hipertrofi konka yang menimbulkan gejala obstruksi.^{4,5,16,17} Pembesaran konka inferior dapat berkontribusi atau menyebabkan gejala dari obstruksi jalan napas hidung. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengurangan konka inferior secara signifikan mengurangi sumbatan hidung.¹⁶ Hasil penelitian ini subjek dengan hipertrofi konka inferior yang mengalami SDB sebanyak 38 (86,4%). hipertrofi konka merupakan faktor risiko terhadap kejadian SDB pada penderita DM ($p=0,020$).

Rongga hidung merupakan pintu gerbang saluran napas bagian atas, obstruksi yang disebabkan patologi hidung, seperti deviasi septum dapat secara signifikan berkontribusi pada resistensi jalan napas atas sebagai penyebab awal SDB, namun hal tersebut juga bergantung berat ringannya septum deviasi yang terjadi. Derajat dari patensi hidung berperan penting dalam patofisiologi SDB. Bila terdapat kelainan septum berat, tatalaksana dengan septoplasti dapat berguna untuk meningkatkan aliran udara dan mengurangi hambatan di jalan napas atas, serta memberikan penurunan intensitas mendengkur dan *excessive daytime sleepiness* (EDS) pada SDB.^{15,18} Pada penelitian ini septum deviasi bukan merupakan faktor risiko kejadian SDB ($p=0,082$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan 23 subyek yang menderita SDB sebelum dan sesudah menjalani septoplasti didapatkan septoplasti menunjukkan efek signifikan pada beberapa parameter polisomnografi, dengan efek positif pada aspek pernapasan dan makroarsitektur tidur, namun tidak memperbaiki AHI.¹⁸

Hipertrofi tonsila palatina merupakan satu faktor penyebab obstruksi jalan napas yang akan mempengaruhi timbulnya SDB dan memperberat penyakit sistemik, salah satunya DM. Obstruksi total napas akan menyebabkan terhentinya aliran udara sehingga terjadi apnea dan hipopnea menimbulkan periode arousal.¹⁹ Hipertrofi tonsila palatina derajat 3 dan 4 (kriteria Brodsky) akan menimbulkan obstruksi total jalan napas atas terutama saat tidur, hal ini diperberat bila terjadi *multilevel obstruction* dari makroglosia dan lingkaran leher besar sehingga tatalaksana operatif dengan tonsilektomi dapat sebagai alternatif pilihan.²⁰ Penelitian meta-analisis dari 17 penelitian, didapatkan penurunan AHI paska tonsilektomi, perbaikan saturasi oksigen dan perbaikan ESS.²¹ Hasil penelitian ini didapatkan hipertrofi tonsila palatina

berisiko 1,3x terjadi SDB.

Lidah merupakan struktur anatomi yang penting pada penderita SDB. Evaluasi terhadap lidah sangat penting untuk memprediksi tingkat keparahan SDB. Volume lidah berkorelasi dengan obesitas, pasien SDB dengan BMI yang lebih tinggi cenderung memiliki ukuran lidah yang lebih besar. BMI yang tinggi erat kaitannya dengan terjadinya tidur apnea, volume lidah juga dapat dikaitkan dengan tingkat keparahan SDB dengan meningkatkan kolapsibilitas dari daerah retroglossal.²² Penelitian Rodrigues MM membandingkan AHI dengan skor friedman, penderita dengan SDB berat cenderung memiliki klasifikasi Friedman yang lebih berat, klasifikasi Friedman berkorelasi dengan tingkat keparahan SDB.²³ Hasil penelitian ini mendapatkan makroglosia atau lidah besar merupakan faktor risiko terhadap kejadian SDB pada penderita DM. Penderita DM dengan makroglosia berisiko 1,4 x lebih tinggi untuk terjadi SDB ($p=0,012$, RP 1,42; CI 95% 1,07-1,88). SDB memiliki hubungan dua arah dengan sindrom metabolik seperti DM dan hipertensi, yaitu komponen sindrom metabolik meningkatkan risiko terjadinya SDB, begitu juga sebaliknya. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dan disfungsi endotel yang ditemukan pada SDB, juga bisa ditemukan pada sindrom metabolik yang dapat terjadi secara independen ataupun meningkat oleh SDB.^{7,24} Hasil penelitian ini didapatkan penderita DM dengan hipertensi sebanyak 22 semuanya mengalami SDB, hipertensi merupakan faktor risiko kejadian SDB sebanyak 1,52x pada pasien DM.

Penilaian obstruksi saluran nafas atas menggunakan pemeriksaan *Muller's Manuver*. *Muller's Manuver* secara efisien dapat membantu ahli bedah untuk mendiagnosis lokasi obstruksi jalan napas bagian atas dengan benar, dan akan berkontribusi pada keputusan teknik bedah sebelum pergi ke ruang operasi.²⁵ Kolaps jalan napas bervariasi tergantung dari tingkat keparahan SDB dan lokasi obstruksi, kondisi ini merupakan titik kritis dalam penentuan tindakan pembedahan yang tepat. Pada penelitian ini, obstruksi saluran nafas berisiko 1,37x pada penderita DM.

Dalam penelitian Russel N dkk, disebutkan, Dari 506 pasien, 463 memiliki data untuk kolaps Velopharynx (VP), 30 memiliki kolaps jalan napas ringan, 41 memiliki kolaps jalan napas sedang dan 392 mengalami kolaps jalan napas berat.²⁶ Sebuah model resistor Starling yang dikembangkan oleh Schwartz *et al* digunakan untuk menggambarkan mekanisme mekanis terjadinya OSAS. Model tersebut tersusun atas tabung dengan bagian yang bisa kolaps berada diantara dua bagian yang kaku. Jaringan lunak di sekitar jalan napas digambarkan sebagai sebuah kotak yang disegel dan menutupi bagian bisa kolaps.

Analisis regresi multivariat pada penelitian ini didapatkan bahwa obesitas dan hipertropi tonsil merupakan faktor risiko dominan terjadinya SDB pada

pasien DM. Keterbatasan penelitian ini adalah penilaian SDB menggunakan kuesioner ESS yang bersifat subyektif sehingga perlu dilakukan pengukuran SDB secara obyektif dengan PSG sebagai gold standarnya.

SIMPULAN

Obesitas, lingkaran leher besar, hipertrofi konka inferior, makroglossia, hipertrofi tonsila palatina, hipertensi, dan obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor risiko SDB pada penderita DM. Septum deviasi bukan merupakan faktor risiko SDB. Obesitas dan hipertrofi tonsil merupakan faktor risiko yang paling dominan. Disarankan dilakukan penelitian lebih lanjut tentang faktor risiko SDB pada penderita DM dengan menggunakan Polisomnografi.

DAFTAR PUSTAKA

- Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018 Jan;10:2134.
- Benjafield A V, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019/07/09. 2019 Aug;7(8):687-98.
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(14):1380-400.
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr;323(14):1389-400.
- Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med [Internet]*. 2016;25:15661. Available from
- Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lorincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017 Nov;152(5):1070-86.
- Nalle, Tince Sarlin; Putra IDGAE. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Obstructive Sleep Apnea (OSA). 2021;12(1):88-91.
- Abdissa D. Prevalence of obstructive sleep apnea risk and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus on follow up at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;21:100234.
- Leong WB, Arora T, Jenkinson D, Thomas A, Punamiya V, Banerjee D, et al. The prevalence and severity of obstructive sleep apnea in severe obesity: The impact of ethnicity. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):853-8.
- Benjamin D, Granta, Chelsey A, Smithb, Philip E, Castlec, d, Michael E, Scheurere and RRRK. HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139-48.
- Scott Msc AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2014;21(3):514-369.
- Kim SE, Park BS, Park SH, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Predictors for Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea in Snoring Patients: Significance of Neck Circumference. *J Sleep Med*. 2015;12(2):348.
- Nikmah UA, Dany F, Penelitian P, Dasar T. Kadar Leptin sebagai Petanda Diabetes pada Individu dengan Diabetes dan Toleransi Glukosa Terganggu LEPTIN LEVEL AS DIABETES MARKER IN DIABETIC AND IMPAIRED. 2017;1-6.
- Michels D de S, Rodrigues A da MS, Nakanishi M, Sampaio ALL, Venosa AR. Nasal Involvement in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Int J Otolaryngol*. 2014;2014:1-8.
- Camacho M, Zaghi S, Certal V, Abdullatif J, Means C, Acevedo J, et al. Inferior turbinate classification system, grades 1 to 4: Development and validation study. *Laryngoscope*. 2015;125(2):296-302.
- Virk JS, Kotecha B. Otorhinolaryngological aspects of sleep-related breathing disorders. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):213-223-223.
- Henrique S, Trindade K, Tagliarini JV, Elly I, Trindade K, Anna S, et al. Nasal Septoplasty in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome : Effects on Polysomnographic Parameters. 2017;13-6.
- Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: A large epidemiologic study. *Med (United States)*. 2014;93(9):1-5.
- Smith MM, Peterson E, Yaremchuk KL. The Role of Tonsillectomy in Adults with Tonsillar Hypertrophy and Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2017;157(2):331-5.
- Camacho M, Li D, Kawai M, Zaghi S, Teixeira J, Senchak AJ, et al. Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016;126(9):2176-86.
- Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee JG, et al. Tongue volume influences lowest oxygen saturation but not apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2015;10(8):1-15.
- Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CWK, Palma RA. Correlation between the friedman classification and the apnea-hypopnea index in a population with OSAHS. *Braz J Otorhinolaryngol [Internet]*. 2010;76(5):557-60. Available from
- Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens*. 2017;2017.
- Amali A, Amirzargar B, Sadeghi M, Saedi B. Muller' s Maneuver in Patients with Obstructive Sleep Apnea Muller' s Maneuver in Patients with Obstructive Sleep Apnea. 2016;(May 2017):7-10.
- Schwartz RN, Payne RJ, Forest VI, Hier MP, Fanous A, Vallée-Gravel C. The relationship between upper airway collapse and the severity of obstructive sleep apnea syndrome: A chart review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]*. 2015;44 (September):1-7.



Original Article

Correlation of Platelet-To-Lymphocyte Ratio and Troponin I Levels in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction

Tamariska Evelyn¹, Pipin Ardhianto², Dwi Retnoningrum³, Mochamad Ali Sobirin²

¹Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Department of Cardiology and Vascular Medicine Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

³Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.804>

Accepted : August 31th, 2022
Approved : November 11th, 2022

Author Affiliation :
Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro,
Semarang, Indonesia

Author Correspondence :
Mochamad Ali Sobirin
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail :
dr_alibirin@yahoo.com

Introduction : Platelet and lymphocyte are crucial in acute myocardial infarction (AMI) pathogenesis. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) is a systemic biomarker which indicates thrombosis and inflammation. The diagnosis of AMI can be made by detecting elevated blood troponin I levels. The correlation between PLR and troponin I levels in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients has not been widely known. The objective of this study is to determine the correlation between PLR and troponin I levels in STEMI patients.

Methods : This study was a cross-sectional study which data were obtained from the medical records of patients with STEMI admitted to Dr. Kariadi General Hospital Semarang from 2019 to 2020. Serum Troponin I levels were measured with Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) method in less than 24 hours from symptoms onset. Complete blood counts were performed immediately on hospital admission. Correlations between variables were obtained using Spearman's test.

Results : A total of 28 STEMI patients were included, 82.1% were male, mean age was 55.81 ± 2.13 years old. Mean symptoms onset was 7.52 ± 0.81 hours prior to admission. Mean PLR and troponin I levels were 233.32 ± 25.54 and 14.44 ± 3.16 $\mu\text{g/l}$, respectively. A moderately significant correlation was detected between troponin I levels and PLR in STEMI patients ($r=0.333$; $p=0.042$). Symptoms onset in STEMI patients had significant correlation to troponin I levels ($r=0.596$; $p=0.001$).

Conclusion : A moderate positive correlation between PLR and troponin I levels is observed within 24 hours from symptoms onset in STEMI patients.

Keywords : Platelet-to-lymphocyte ratio; ST-segment elevation myocardial infarction; troponin I

INTRODUCTION

In Indonesia, acute myocardial infarction (AMI) ranked in the top 10 mortality rate caused by non-communicable diseases within hospitalized patients with a mortality rate of 6.18% in 2009.¹ Based on the Semarang City Health Profile published by the Central Java Provincial Health Office, there was an increase in the number of AMI cases in hospitals from 2015 to 2019 with a total of 12.069 cases.² Approximately 25–40% of patients diagnosed with AMI experience ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).³ The development of acute myocardial infarction has a close relationship with coronary artery occlusion by atherosclerotic plaque rupture which results in ischemia and necrosis of the myocardium.⁴ Platelets have important roles in atherogenesis and atherothrombosis, thus platelets can be used as a marker to determine the risk and prognosis of myocardial infarction.⁵ Lymphocyte also plays a significant part in modulating the inflammatory response in the atherothrombosis. Lymphocytopenia in AMI is caused by an increase in apoptosis of the lymphocyte in response to uncontrolled immune system activation.⁶ Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) is a useful systemic biomarker which may determine the occurrence of thrombosis and inflammation.⁵ Previous studies have found that PLR is a promising biomarker to establish the prognosis of various cardiovascular diseases.^{7–11} Troponin is a cardiac marker that can be used to detect myocardial damage. The two troponin subtypes, troponin I and troponin T, are not detectable in significant amounts in normal individuals but their levels are elevated in AMI patients as a result of myocardial destruction.^{12,13} The ability of troponin I to establish the diagnosis of AMI is more specific than troponin T.¹⁴ It is known that troponin I levels within 24 hours after symptoms onset positively correlated with infarct size in AMI patients which was measured by several imaging modality.^{15,16}

The relationship between PLR and prognosis of various cardiovascular diseases has been demonstrated in previous studies, but the correlation of PLR and troponin I levels in STEMI patients has not been widely known. Considering the potential and superiority of PLR as an excellent prognostic marker, the correlation of PLR and troponin I levels in STEMI patients is enticing to be studied further.

METHODS

Medical records of STEMI patients who are treated and hospitalized in Dr. Kariadi General Hospital Semarang between 2019 to 2020 were observed with a cross-sectional study design. Patients diagnosed with STEMI and are older than 19 years old were included in this study. Patients with infective diseases, hematological disorders, and malignancy were excluded from this

study. After a consecutive evaluation, a total of 28 patients with complete medical records and laboratory examination results were enrolled in this study.

Demographic information, patients' diagnosis, cardiovascular disease history, laboratory examination results, comorbidities, and the treatments given to the patients were obtained from the medical records. Laboratory examination results were evaluated from blood samples obtained immediately after patients' arrival in less than 24 hours from symptoms onset. Troponin I levels examination were performed with Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) method. PLR was calculated by dividing platelet count to absolute lymphocyte count (ALC) from routine blood examination.

Ethical clearance was attained from the Ethical Commission for Medical and Health Research, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro and study permit was obtained from Dr. Kariadi General Hospital Semarang with document number DP.02.01/I.II/3774/2021.

Statistical analysis in this study included descriptive and bivariate analysis using the SPSS (Statistical Product and Service Solution) version 26.0 program. Numeric variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD), median, and minimum-maximum value in the descriptive statistics. Categorical variables were expressed in frequency and percentage. All data obtained were tested for normality with the Shapiro-Wilk test. As most of the data were not normally distributed, bivariate analysis was performed using Spearman's nonparametric test to determine the correlation coefficient, the direction of the correlation, and the p-value.

RESULTS

A total of 28 patients were included as the subjects of this study through a consecutive sampling method. The mean age of this study subjects was 55.81 ± 2.13 years old and most of the subjects were males (82.1%). The mean of symptoms onset was 7.52 ± 0.81 hours before hospital admission. Laboratory studies were completed within 3 to 23 hours after symptoms onset with a mean of 9.06 ± 1.11 hours after symptoms onset. The location of AMI in each patient varies with the most common infarct location was on the anterior side (35.7%) and inferior side (25%). A total of 39.3% of the samples experienced AMI on the other side such as anteroseptal, inferoposterior, and others. The mean of PLR and troponin I levels in this study subjects were 233.32 ± 25.54 and 14.44 ± 3.16 , respectively. Half of this study subjects had hypertension. Only 17.9% of the subjects had type 2 diabetes, 7.1% had renal insufficiency, and 3.6% had asthma. All of the patients in this study were treated with antiplatelet and statin. Most of the patients were given ACE-inhibitor (92.9%), beta-blocker (82.1%),

anticoagulant (71.4%), and nitrate (67.9%). Mineralocorticoid receptor agonist (MRA) drugs were given to 4 (14.3%) patients and diuretics were given to only 2 (7.1%) patients. Of 28 patients, 25 (89.3%) patients are survivors (Table 1).

Based on the results of bivariate analysis, a moderate positive correlation was detected between PLR

and troponin I levels ($r = 0.333$; $p = 0.042$; $R^2 = 0.146$) in STEMI patients (Table 2). There was no significant correlation between platelet count and absolute lymphocyte count (ALC) on troponin I levels in the subjects of this study with the correlation coefficients 0.307 ($p = 0.056$) and -0.111 ($p = 0.287$), respectively. Onset of chest pain symptoms in STEMI patients was

TABLE 1
Characteristics of research subjects

Variable		n (%)	Mean ± SD	Median (min–max)
Gender	Male	23 (82.1)		
	Female	5 (17.9)		
Age (years)			55.81 ± 2.13	56.00 (31–83)
Occupation	Private employees	11 (39.3)		
	State officials	4 (14.3)		
	Self employed	4 (14.3)		
	Other	9 (32.1)		
Onset of symptoms (hours)			7.52 ± 0.81	7.00 (1.5–19)
Time of laboratory examination (hours)			9.06 ± 1.11	9 (3–23)
Location of AMI	Anterior	10 (35.7)		
	Inferior	7 (25)		
	Other	11 (39.3)		
Laboratory findings	Platelet (103/μl)		300.04 ± 12.92	294 (165–461)
	WBC (103/μl)		14.34 ± 0.76	14.2 (6.4–26.2)
	RLC (%)		11.19 ± 0.96	10 (3–25)
	ALC (103/μl)		1.53 ± 0.13	1.41 (0.45–3.5)
	PLR		233.32 ± 25.54	181.82 (114–718.75)
	Troponin I (μg/l)		14.44 ± 3.16	6.86 (0.08–50)
	CK-MB (μg/l)		143.33 ± 35.15	78 (15–945)
	Blood glucose (mg/dl)		156.11 ± 15.89	126 (58–363)
	Creatinine (mg/dl)		1.22 ± 0.09	1.1 (0.8–2.9)
	Hb (g/dl)		13.46 ± 0.41	13.7 (8–16.3)
Comorbidities	Hypertension	14 (50)		
	Type 2 DM	5 (17.9)		
	Renal insufficiency	2 (7.1)		
	Asthma	1 (3.6)		
Treatments	Antiplatelet	28 (100)		
	Statin	28 (100)		
	ACEI	26 (92.9)		
	Beta-blocker	23 (82.1)		

Variable		n (%)	Mean ± SD	Median (min–max)
Mortality	Anticoagulant	20 (71.4)		
	Nitrate	19 (67.9)		
	MRA	4 (14.3)		
	Diuretic	2 (7.1)		
	Survivor	25 (89.3)		
	Non-survivor	3 (10.7)		

Abbreviations: N = frequency, WBC = White Blood Cells; RLC = Relative Lymphocyte Count; ALC = Absolute Lymphocyte Count; PLR = Platelet-to-Lymphocyte Ratio; CK-MB = Creatine Kinase-Myocardial Band; Hb = Hemoglobin; DM = Diabetes Mellitus; ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; MRA = Mineralocorticoid Receptor Agonist

TABLE 2
Correlation coefficients between PLR, platelet count, lymphocyte count, onset of symptoms, and troponin I levels

Variables	Troponin I		
	r	p	R ²
PLR	0.333	0.042 ^{†*}	0.146
Platelet	0.307	0.056 [†]	
ALC	-0.111	0.287 [†]	
Symptoms onset	0.596	0.000 ^{†*}	0.256

* Significant (p<0.05); [†]Spearman

Abbreviations: PLR = Platelet-to-Lymphocyte Ratio; ALC = Absolute Lymphocyte Count

moderately correlated with troponin I levels (r = 0.596; p = 0.000; R² = 0.256).

DISCUSSION

This study demonstrated that there was a significant positive correlation between PLR and troponin I levels measured in less than 24 hours after symptoms onset. Similar result was also found in a study by Shawky et al which shows a strong correlation between PLR with troponin I levels in non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients.¹¹ The pathogenesis of STEMI and NSTEMI is more or less similar, starting with the formation of atherosclerotic plaques, plaque destabilization due to the inflammatory process, and thrombosis in the coronary arteries. The cause of thrombosis in STEMI is plaque rupture, but plaque erosion is the more common cause of thrombosis in NSTEMI.¹⁷ This statement is supported by previous studies conducted by Harun et al and Setianingrum et al which revealed that there was no significant difference between the PLR values in STEMI patients and NSTEMI patients.^{18,19} The moderate correlation found between PLR values and troponin I levels in STEMI patients may be due to the difference in the inflammatory response

degree in each individual. The inflammatory response depends on the characteristics and complexity degree (vulnerability, erosion, and rupture) of the atherosclerotic plaque. The results of previous studies revealed that less complicated and less susceptible atherosclerotic plaques have lower inflammatory responses than the more complicated plaques.²⁰ In addition, Ritschel et al stated that inflammatory response was associated with the extent of infarct in STEMI patients that was measured by peak troponin T levels.²¹ This indicates that smaller infarct area may cause milder inflammatory response, so that it can affect the correlation between PLR values and troponin I levels in STEMI patients.

Another explanation that may also elaborate the moderate correlation between PLR values and troponin I levels in this study is that the physiology of the cardiovascular system such as blood pressure, heart rate, cardiac output, and endothelial function are influenced by circadian rhythms. It is hypothesized that extracardiac factors, such as fluctuating levels of the hormones epinephrine and cortisol, prothrombotic factors, platelet aggregation, and coronary artery flow, influence these cardiovascular events.²² The activity of the immune system is also known to be influenced by circadian

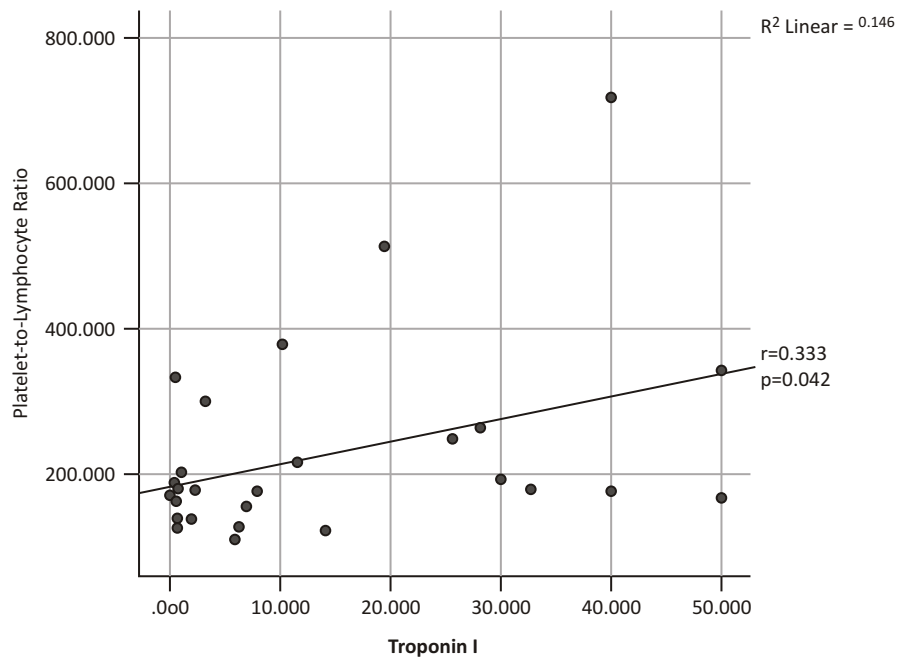


Figure 1. Scatter plot diagram of PLR and troponin I levels in STEMI patients

rhythms. The number of hematopoietic cells, hormones, and cytokines fluctuate depending on the resting and active times of the organism. Previous studies have observed that the number of T and B lymphocytes reached its peak in the resting phase of an organism, whereas levels of cortisol, adrenaline, noradrenaline, and proinflammatory cytokines such as TNF and interleukin-1 β reached their peak in the active phase of an individual.^{23,24} A prospective study conducted by Albackr et al demonstrated that morning to noon was the most common symptoms onset time in STEMI patients.²⁵ Previous studies have revealed that the onset of infarction at the dark-to-light transition of the day is associated with a larger infarct area.^{22,26} This phenomenon may occur because the increase in systolic blood pressure and heart rate in the morning can increase the energy and oxygen demand of the heart, whereas the vascular tone of the coronary arteries also increases in the morning. This may result in decreased blood flow and oxygen supply in the coronary arteries. Furthermore, there is also an increase in thrombus formation and platelet aggregation in the morning due to an increase in Plasminogen Activation Inhibitor-1 and various platelet activation markers such as Glycoprotein Ib and P-selectin.²⁵ In this study, research subjects were admitted to the hospital at various times of the day so that cardiovascular activity and the degree of inflammation that had occurred may be different in each individual, depending on the circadian rhythm of each individual. Furthermore, the examination of troponin I levels in each sample of this study also varied and was not carried out at a uniform time, whereas troponin levels

begin to increase 3-4 hours after the onset of infarction and peak levels are reached after 18-36 hours after the onset of AMI.⁴ As a result, the troponin I levels obtained for analysis in this study may be less than ideal.

The role of platelets and lymphocytes in the pathogenesis of STEMI is the fundamental of the positive correlation found between PLR and troponin I, where the myocardial damage due to the inflammatory process by platelets and lymphocytes will then be detected by troponin I. Platelets play important roles in atherogenesis and thrombus formation after plaque destabilization. This is supported by the results of previous studies which stated that patients with coronary heart disease had more circulating activated platelets, microparticles derived from platelets, and monocyte-platelet aggregates. The results of the same study also showed an increase in platelet reactivity in patients with coronary heart disease.^{27,28} A study by Núñez et al informed that there was a significant decrease in the number of lymphocytes in the acute phase of STEMI, precisely at 6 to 24 hours after symptoms onset. Lymphocytopenia in the acute phase of STEMI may be due to increased apoptosis associated with uncontrolled activation of the immune system. In addition, nonoptimal phagocytosis of the cells undergoing apoptosis will result in secondary necrosis. This will trigger the release of proinflammatory cytokines such as tumoral necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) so that this inflammatory process will be further activated.⁶

Troponin regulates the interaction of actin and myosin which facilitate muscle contraction and

relaxation. Troponin consists of 3 subunits, namely troponin C, troponin I, and troponin T. Troponin I and cardiac troponin T are known as troponin subunits which amino acid sequences are typical for the heart muscle, so they are commonly used as cardiac markers that are sensitive and specific for the diagnosis of AMI. Most troponins are bound to myofibrils, but about 7% of troponin T and 3–5% of troponin I circulate freely in the cytoplasm. Therefore, there is an increase in serum troponin levels immediately after myocardial cells damage.^{4,12}

Troponin I in less than 24 hours after symptoms onset can be used to predict infarct size in AMI patients. A study by Younger et al revealed that troponin I levels in 12 hours after the occurrence of myocardial infarction had a positive correlation with infarct size as measured using cardiac MRI.¹⁵ This statement is supported by the results of a study conducted by Panteghini et al which stated that troponin I levels within 12 hours after hospital admission were positively correlated with infarct size as measured using Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT).¹⁶ There was a positive correlation detected between PLR and troponin I levels in less than 24 hours after symptoms onset in this study, indicating that PLR may be used to estimate the extent of infarction in STEMI patients.

This study found that there is no significant correlation between platelet count and ALC on troponin I levels. Similar to our findings, previous studies conducted by Mailoa et al stated that there was no significant correlation between platelet count and troponin I levels in Acute Coronary Syndrome (ACS) patients.²⁹ The results of a study conducted by Badran et al also stated that there was no significant correlation between lymphocyte count and troponin I levels in STEMI patients.³⁰ PLR is considered better for use as a prognostic marker than platelet count or lymphocyte count alone.^{31,32} PLR values are able to describe the occurrence of thrombotic and inflammatory processes at the same time so that it is more beneficial than using individual blood parameters. In addition, PLR is considered more stable than ALC or platelet count because ALC or platelet count alone can be influenced by various physiological and pathological conditions.³³

There are some limitations in this study. Troponin I levels measured in 96 hours after symptoms onset could not be analyzed in this study because troponin I levels examination and white blood cells (WBC) differential count was not commonly performed within 96 hours after symptoms onset. Another limitation of this study was the differences in comorbidities and symptoms onset in each sample. The examination of troponin I levels was not carried out in a uniform time in this study. As a result of these matters, there were variations in troponin I levels in the study sample.

CONCLUSION

There is a moderate positive correlation between PLR values and troponin I levels observed in less than 24 hours from symptoms onset in STEMI patients.

Based on present study, first, a prospective study with uniform measurement of troponin I levels is needed to verify the usefulness of PLR in determining prognosis and predicting infarct area as represented by troponin I levels following the acute phase (24 hours to 96 hours post-infarction onset). Second, differential WBC count examination should be performed as a routine examination in STEMI patients since blood markers such as PLR may help in establishing patient's prognosis and severity of the patient's illness.

REFERENCES

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buletin Penyakit Tidak Menular [Internet]. 2012. Available from: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/buletin/buletin-ptm.pdf>
2. Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan 2019 [Internet]. Profil Kesehatan Kota Semarang Tahun 2019. 2020. Available from: <http://www.dinkes.semarangkota.go.id>
3. Anderson JL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):362–425.
4. Lilly LS, Sabatine MS, Ree J-W. Acute Coronary Syndromes. In: *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 161–89.
5. Pasalic L, Wang SSY, Chen VMY. Platelets as biomarkers of coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):223–33.
6. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Mainar L, Miñana G, et al. Low lymphocyte count in acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction predicts long-term recurrent myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2010;21(1):1–7.
7. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):972–8.
8. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(8):806–11.
9. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;(June):1–10.
10. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit*. 2014;20:660–5.
11. Shawky A, Radwan H. The prognostic value of platelet/lymphocyte ratio (PLR) in patients with non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). *Cardiol Vasc Res*. 2018;2(2):1–5.
12. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement

- to detect myocardial infarction: Review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6(1):691-9.
13. Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: What have we learned? *Cardiology.* 2012;121(3):204-12.
 14. Friska O, Tristina N, Suraya N. Uji sensitivitas dan spesifisitas troponin I dan troponin T sebagai penanda biokimia jantung untuk menegakkan diagnosis acute myocardial infarction (AMI). *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2008;14(3):106-8.
 15. Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart.* 2007;93(12):1547-51.
 16. Panteghini M, Bonetti G, Pagani F, Stefani F, Giubbini R, Cuccia C. Measurement of troponin I 48 h after admission as a tool to rule out impaired left ventricular function in patients with a first myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(8):848-54.
 17. Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. *F1000Research.* 2018;7:1-8.
 18. Harun H, Bahrun U, Darmawaty E. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) markers in acute coronary syndrome. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2016;23(1):7-11.
 19. Setianingrum E, Purwanto A. The difference between absolute neutrophils, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in normal, NSTEMI, STEMI Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2019;25(3):268-73.
 20. Karakurt A, Yildiz C. Predictive values of inflammatory cell ratios for complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Acad.* 2018;4(4):70.
 21. Ritschel VN, Seljeflot I, Arnesen H, Halvorsen S, Weiss T, Eritsland J, et al. IL-6 signalling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Results Immunol.* 2014;4(1):8-13.
 22. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97(12):970-6.
 23. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):190-8.
 24. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(7):423-37.
 25. Albackr HB, AlHabib KF, AlShamiri MQ, Ullah A, Al Subaie FA, Alghamdi AG, et al. Circadian rhythm and ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the third gulf registry of acute coronary events (Gulf RACE-3Ps). *Angiology.* 2019;70(4):352-60.
 26. Reiter R, Swingen C, Moore L, Henry TD, Traverse JH. Circadian dependence of infarct size and left ventricular function after ST elevation myocardial infarction. *Circ Res.* 2012;110(1):105-10.
 27. Kamińska J, Koper OM, Siedlecka-Czykier E, Matowicka-Karna J, Bychowski J, Kemon H. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(7):1263-71.
 28. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):498-511.
 29. Mailoa AB, Adhipireno P. Hubungan Antara Indeks Trombosit (Jumlah Trombosit, MPV, PDW, P-LCR) dengan CKMB dan Troponin Pada Pasien Sindrom Koroner Akut. *Medica Hosp.* 2018;5(2):85-8.
 30. Badran HM, Fatah AA, Soltan G. Platelet/ lymphocyte ratio for prediction of no reflow phenomenon in ST elevation myocardial infarction managed with primary percutaneous coronary intervention. *J Clin Transl Res.* 2020;6(1):20-6.
 31. Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(8):640-7.
 32. Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, Kisacik HL, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker of in-hospital and long-term major adverse cardiovascular events in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2016;67(4):336-45.
 33. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkara HA, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):342-7.



Original Article

The Correlation Between Bullous Concha Volume and Type of Nasal Septal Deviation with Lund-Mackay CT Score in Chronic Rhinosinusitis

Monica Cherlady Anastasia¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi², Farah Hendara Ningrum¹

¹Department of Radiology Faculty of Medicine Diponegoro University / Kariadi Hospital Semarang, Indonesia

²Department of Ear, Nose, and Throat Clinic, Faculty of Medicine Diponegoro University / Kariadi Hospital Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.800>

Accepted : August 15th, 2022

Approved : November 11th, 2022

Author Affiliation :

Department of Ear, Nose, and Throat Clinic,
Faculty of Medicine Diponegoro University /
Kariadi Hospital Semarang,
Indonesia

Author Correspondence :

Anna Mailasari Kusuma Dewi
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail :

anna_drtht@fk.undip.ac.id

Background : Chronic rhinosinusitis is inflammation of the mucoperiosteum lining of the nose and paranasal sinuses for more than 12 weeks. Computed Tomography (CT scan) of the paranasal sinuses is the gold standard for diagnosing chronic rhinosinusitis. Nasal septal deviation and bullous concha are anatomical variation that often found in CT scan of chronic rhinosinusitis patients. The severity of chronic rhinosinusitis can be evaluated with Lund Mackay CT score. This study was aimed to analyse the correlation between bullous concha volume and type of nasal septum deviation with Lund-Mackay CT Score in chronic rhinosinusitis.

Methods : This was an observational study with a cross sectional design. This study was conducted from March-May 2019. Subjects were CRS patients whom underwent paranasal sinuses CT scan in Dr. Kariadi Hospital Semarang whom met the criteria. The inclusion criteria were chronic rhinosinusitis patients more than 17 years old with deviated nasal septum and conchae bullosa.

Results : There were 50 CRS patients, the age average is 18–67 years. The mean volume of the bullous concha was 0.534 cm³. The highest deviation of the nasal septum is to the right (53.2%) and the highest total Lund-Mackay CT Score was 4 (56%). There is no significant correlation between the volume of the bullous concha and the type of septal deviation with Lund-Mackay CT score.

Conclusion : Lund Mackay CT score didn't correlate with septal type and bullous concha volume.

Keywords : Bullous Concha, Chronic Rhinosinusitis, Lund Mackay CT score, Nasal Septum Deviation

INTRODUCTION

Rhinosinusitis is an inflammation of the mucoperiosteum lining of the nose and paranasal sinuses. The Task Force for Rhinosinusitis of the American Academy of Otolaryngology classifies rhinosinusitis according to the length of the disease course, where acute rhinosinusitis is rhinosinusitis lasting less than 4 weeks, subacute rhinosinusitis lasting 4 to 12 weeks and chronic rhinosinusitis if it has lasted more than 12 weeks. Based on data from the EP3OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) in 2012, rhinosinusitis has a prevalence that varies in several countries, with the prevalence of rhinosinusitis in America being 15.5–16%, in Korea 1.01%, in Belgium 6%, in Scotland 9.6%, and in the Caribbean 9.3%.^{1,2} Meanwhile, according to the European Rhinology Society, chronic rhinosinusitis has a prevalence of 10.9% in Europe at the age of 15–75 years. According to data from the Institute of Medical Statistics in 2002, the diagnosis of rhinosinusitis was found in 2.2 million patients in Germany.³ In a study in Indonesia, among 30 chronic maxillary rhinosinusitis patients there were 15 patients with positive fungal culture results (50%), and most of them were aged 37–46, and male more than female (9:5).⁴

Nasal septal deviation is the most common finding of anatomical variations from CT scan chronic rhinosinusitis patients (74.8%).⁵ The prevalence of deviated nasal septum with convexity to the right is 51% and convexity to the left is 49%.⁶ Study in Turkey shows the magnitude of the angle of deviation Nasal septum ranged from 4.9–34.1 degree.⁷ Bullous conchae were found in 33.8–72.6% of rhinosinusitis patients. Study in India found that there was no difference incidence bullous concha in male (43.47%) and female patients (47.06%). Concha bullosa causes narrowing of the middle meatus that cause obstruction of the osteomeatal complex. This obstruction affects the ventilation of the paranasal sinuses and mucociliary transport in the middle meatus area causing maxillary and ethmoidal sinusitis. Computerized Tomography examination (CT scan) of the paranasal sinuses is the gold standard examination for diagnosing chronic rhinosinusitis. CT scan of the paranasal sinuses has high sensitivity (93–100%) and specificity (86–95%) in assessing abnormalities in the paranasal sinuses. The Lund Mackay CT score provides a rhinosinusitis staging system using radiological scoring that is effective in evaluating and communicating the severity of rhinosinusitis to other specialists.^{1,6,8,9}

The purpose of this study is to assess the correlation between the volume of conchae bullous and type of nasal septal deviation with the Lund Mackay CT score in chronic rhinosinusitis.

METHODS

This was an observational study with a cross sectional design. This study was conducted at the Diagnostic Radiology of the Dr. Kariadi Hospital Semarang, on March to May 2019. Subjects were chronic rhinosinusitis patients who underwent paranasal sinuses CT scan without contrast at the Radiology Department in Dr. Kariadi Hospital Semarang. The sampling method used consecutive sampling, with inclusion criteria were patients more than 17 years with deviated nasal septum and conchae bullosa. Patients with sinonasal neoplasms, previous paranasal sinus surgery, and maxillofacial trauma were excluded. The volume of the conchae bullosa was assessed using anteroposterior, laterolateral and craniocaudal distance measurement techniques in a linear manner on coronal and sagittal sections. Each pneumatization of bullosa concha was measured by the formula: height x width x anteroposterior diameter x 0.52. We used Mladina classification to classified nasal septal deviation. The severity of chronic rhinosinusitis was assessed used Lund Mackay CT score with maximum score was 24. The assessments for each right and left sinus: score 0 no abnormality, score 1 partial opacity, and score 2 total opacities. The assessments for each right and left osteomeatal complex: score 0 no obstruction and 2 positive obstructions.

The data was shown with table or graphic. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk test used for normality test. The corelation statistical analytic tests using the Rank Spearman, Kruskal Wallis and one way anova correlation tests. Significant correlation the test results $p < 0.05$, it means that it has a and is strengthened by the correlation coefficient.

This study was conducted after obtaining permission from the Health Research Ethics Commission and the Medical Council of Dr. Kariadi Hospital Semarang No.131/EC/KEPK-RSDK/2019.

RESULTS

There are 50 subjects that meet the inclusion and exclusion criteria. The incidence based on age group are under 20 years (16%), 21–30 years (18%), 31–40 years (20%), 41–50 years (24%), 51–60 years (12%), and over 60 years (10%). The youngest is 18 years and the oldest is 67 years, with the highest age group at the age of 41–50 years (24%). Most of the subjects were female (54%). In this study we found 64 pieces of bullous concha and mostly in the right side (54.7%). Only 30% subjects with bilateral bullous concha and mostly unilateral bullous concha (70%).

The volume of bullous concha was assess using volumetric CT software from non-contrast paranasal sinus MSCT data and measure in cubic centimetres (cm³). The volume of bullous conchae in this study had highly

TABLE 1
Mean volume bullosa concha based on the type of bullosa concha

Type of Bullosa Concha	N (%)	Mean of Volume
Lamellar	34 (53.1%)	0.496
Extensive	19 (29.7%)	0.538
Bulbosa	11 (17.2%)	0.647
Total	64 (100%)	

TABLE 2
The characteristics deviation nasal septum with Mladina classification

Mladina classification	Deviation type	Total	Percentage (%)
Type I	Midline septum	20	31.3
Type II	Anterior vertical C shape	18	28.1
Type III	Posterior vertical C shape	2	3.1
Type IV	S shape	6	9.4
Type V	Horizontal spur	14	21.9
Type VI	Horizontal spur with groove	1	1.6
Type VII	Combination	3	4.7

TABLE 3
Patient characteristics based on Lund-Mackay CT Score

Lund Mackay Score	Total	Percentage (%)
1	24	37.5
2	26	40.6
3	7	10.9
4	2	3.1
5	3	4.7
6	1	1.6
7	1	1.6

variable values from 0.27 cm³ to 1.05 cm³, with the median is 0.52 cm³ and the mean ± SD is 0,54 ± 0,19 cm³. Lamellar type was found more common than others. The mean volume of the bullous concha based on the type of pneumatisation is in table 1.

The type of the nasal septal deviation based on the Mladina classification. The characteristic of nasal septal deviation is shown in table 2. Mostly deviation to the right 53.2% with the most common type were type I Mladina (31.3%) and type II Mladina (28.1%). Subject with unilateral bullous concha and contralateral deviated

nasal septal was 56.4%, while the unilateral bullous concha with ipsilateral deviated nasal septum was 43.6%.

Among the total results of the Lund-Mackay CT score, 6 (12 %) had high score (score > 8), 16 (32%) had moderate score (score 5–7), and 28 (56%) had low scores (scores < 4). The range of the unilateral side Lund-Mackay CT score was 1–7, with the average ± SD 2,06 ± 1,30 and the description is shown in table 3. The distribution of Lund-Mackay CT Score based on sinus location is in figure 1.

The normality test result with Kolmogorov-

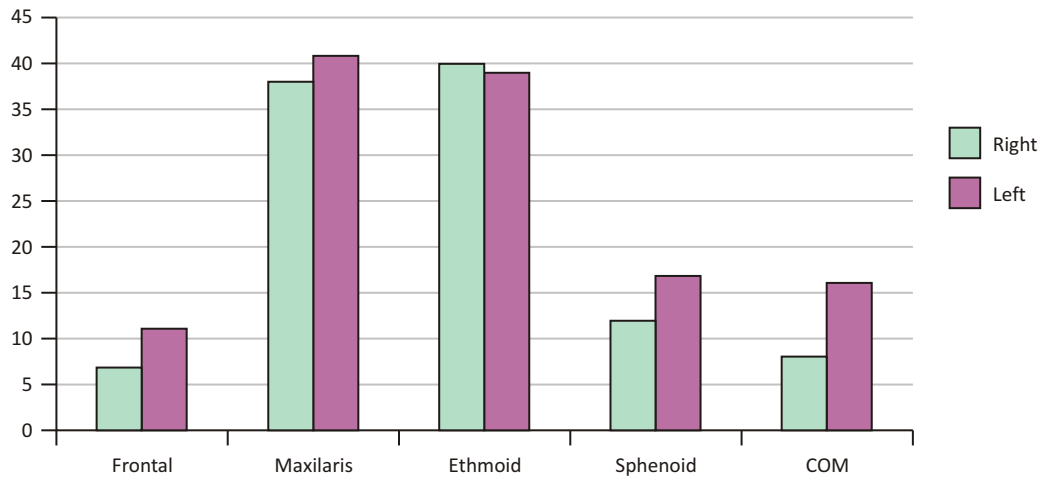


Figure 1. Distribution of Lund-Mackay CT Score based on right and left unilateral sinus location

TABLE 4

The correlation between the volume of bullous concha and the Lund-Mackay CT score

Variable	p	r
Volume of bullous concha	0.784	- 0.035
Lund-Mackay CT score		

Spearman's correlation test, signifikan $p < 0.05$

TABLE 5

The correlation between the type of septal deviation and the Lund-Mackay CT score

Type septum	Lund-Mackay CT score	p
Type I	2 (1-5)	0.383
Type II	2 (1-7)	
Type III	1 (1-5)	
Type IV	2 (1-2)	
Type V	2 (1-6)	
Type VI	2	
Type VII	2	

Kruskal Wallis correlation test, signifikan $p < 0.05$

Smirnov test showed that the distribution data of the volume bullous concha was normal ($p = 0.200$) and the Lund Mackay CT score was not normal ($p < 0.00$). The analysis continued with the Spearman's correlation test (table 4). The correlation test results of Spearman's volume of bullous concha to Lund-Mackay CT score obtained p value = 0.784 and $r = -0.035$, because p value > 0.05 , it can be concluded that the volume of bullous concha to Lund-Mackay CT score has no significant correlation.

The Shapiro-Wilk Lund-Mackay CT score normality test based on the type of septum found that the data distribution was not normal, so the Kruskal Wallis test was used for the next step (Table 5). From the results of the Kruskal Wallis Lund-Mackay CT score test based on Septum type showed p value > 0.05 , it can be concluded that there was no significant correlation between septum type and Lund-Mackay CT score.

The Shapiro-Wilk normality test for the volume of the bullous concha based on the type of septum, it was

TABLE 6
The correlation between the type of septal deviation and the bullous concha volume

Type septum	Bullous concha volume	p	Levene
Type I	0.54 ± 0.18	0.145	0.544
Type II	0.51 ± 0.15		
Type III	0.69 ± 0.27		
Type IV	0.70 ± 0.29		
Type V	0.48 ± 0.17		
Type VI	0.29		
Type VII	0.53		

One way anova correlation test, signifikan $p < 0.05$

found that the data distribution was normal. There was no significant relationship between bullous conchae volume and septal type (p value = 0.145 and levene = 0.544).

DISCUSSION

The are high variation in prevalence of chronic rhinosinusitis, data from self reported physician shows 5,5% in Brazil to 28% in Iran.¹ The prevalence in the U.S. range from 2.1% to 13.8%, in Europe 6.9% to 27.1%, in China 4.8% to 9.7%, in a Canadian population 2.3–2.7 per 1000 population and in Pennsylvania 1048±48 per 100.000 person-years.¹⁹ Based on data from the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps the overall prevalence of chronic rhinosinusitis is 10.9% and in women is more than man. Age is associated with the incidence of chronic rhinosinusitis, in the adult group the incidence increases with age, 2.7% in the 20–29 year age group and 6.6% in the 50–59 year age group. In the elderly the prevalence of chronic rhinosinusitis is decreased to 4.7%.¹ However, in our study we found in the young adult group, females are equal with males, 27 women (54%) and 23 men (46%). This study found that the highest incidence rate is the 41–50 years age groups (24%), and decreased in the fifth and sixth decades.

Lund-Mackay CT score is common to evaluate the severity of chronic rhinosinusitis. In a multicentre prospective study of CRS patients undergoing surgery there was correlation with Lund-Mackay CT score, this study shows the higher the score linier with the higher the grade of polyp and the more extensive the surgery.¹⁹ Based on Chen's research, it was found that the total bilateral Lund Mackay CT Score was more than 5, while the unilateral Lund Mackay CT Score was more than 4.¹¹ In this study, some samples of chronic rhinosinusitis were in the low Lund-Mackay CT Score category (56%) with a low score of 56%. The lowest unilateral Lund-Mackay CT

Score was 1 (29.6%), while the highest unilateral Lund Mackay CT Score was 7 (4.3%). Previous study tested the accuracy of CT in the diagnosis of CRS including a control group without CRS, they compare CT scores with histopathologic grade of inflammation. By using the ROC method, the sensitivity of CT was found to be 94% and specificity 41% using an Lund-Mackay CT score cut-off value for CRS of greater than 2. If the value of "normal" LMS scores (i.e. >4) was applied, specificity increased to 59%. Using the same method in paediatric rhinosinusitis, taking an Lund-Mackay CT score of at least 5 to indicate real disease, CT sensitivity was 86% and specificity 85% (546). Thus, an Lund-Mackay CT score of 2 or less has an excellent negative predictive value, and an Lund-Mackay CT score of five or more has an excellent positive predictive value, strongly indicating true disease.¹⁹

Anatomical variations that can cause chronic rhinosinusitis include bullous concha and nasal septal deviation. Patients with a concha bullosa had increased Lund-Mackay scores for maxillary sinuses only. In another surgical study, Qualliotine et al, found that patients with concha bullosa had worsened quality of life scores and improved more after surgery than patients without that specific anatomic abnormality.¹⁹ Concha bullosa can occur unilaterally or bilaterally. In this study we found 64 concha bullosa from 50 patients, and mostly unilateral (70%). Among these subjects, the concha bullous commonly in the right side (53.1%) and the most type of bullous is lamellar (53.1%). There is high variation in prevalence of concha bullosa in chronic rhinosinusitis patients. Tuncyurek showed there are 42.6% conchae bullosa in patients with chronic rhinosinusitis, 33.3% are unilateral on the right side, 25.9% are unilateral conchae bullous on the left side, 16.7 % are bilateral and most of them are lamellar type (25.3%). This study is similar with our study, the most common type of bullous concha is lamellar type and mostly unilateral on the right side.⁷

The range of concha bullous volume in this study

is wide, between 0.27 cm³ to 1.05 cm³, with the median is 0.52 cm³ and the average is 0.534 cm³. The average volume based on the type bullous concha are: the lamellar type 0.496 cm³, bulbous type 0.647 cm³, and extensive type 0.538 cm³. The results from Karatas study shows the average volume of bullous concha was 1.07 cm³ at the age of 19–33 years and the volume was 1.13 cm³ at the age of 34–70 years.¹⁰ In this study, the average volume of bullous concha at the age of 19–33 years was 0.534 cm³ and 0.533 cm³ at the age of 34–70 years.

This study result found that there is no correlation between the volume of the bullous conchae with the Lund-Mackay CT Score ($p = 0.647$). This indicates that an increase in the volume of the bullous conchae was not followed by an increase in the Lund-Mackay CT Score. In the Karatas study, there was a moderate correlation between the volume of the bullous conchae and maxillary sinusitis.¹⁰ The difference between the Karatas study and this study was that the previous study only assessed the maxillary sinus, whereas in this study all unilateral paranasal sinuses were assessed.^{12,13} Systematic review from International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR-RS) concluded there is literature both supporting and refuting an association between anatomic variations and CRSsNP. The articles demonstrating an association show a generally small effect with some contribution of anatomic variation in the pathogenesis of CRSsNP. In contrast for CRSwNP there is less correlation with anatomic variation, due to reason that most of the studies suggest that pathophysiology of the CRSwNP is a diffuse disease process.¹⁹ The insignificant correlation between the volume of the conchae bullosa and the Lund-Mackay CT score can be explained as the unilateral sinonasal disease is not only caused by the conchae bullosa but can also be caused by other factors such as inflammation or obstruction due to mass of the osteomeatal complex that can interfere the mucociliary transport in paranasal sinuses. Based on the pathophysiology, conchae bullosa and deviated septum can obstruct the middle meatus, which is the estuary of the 3 anterior sinuses: maxillary sinus, anterior ethmoid sinus, and frontal sinus. While the posterior ethmoid sinus and sphenoid sinus ends in the superior meatus.^{12,13} This is in accordance with this study where the average of the largest Lund Mackay Score increased in the maxillary and ethmoid sinuses.

Nasal septal deviation based on Mladina's criteria is divided into 7 types: types I, II, III, IV, V, VI, and VII.¹⁴ Rehman found there is a relationship between the type of nasal septum and the ridge (type VI) and the presence of a spur (type V) against ipsilateral sinus disease. Meanwhile, nasal septal deviation types I and II rarely cause sinonasal disease.¹⁵ Our study found that the most common types of nasal septal deviation based on Mladina's classification were type I (31.3%) and type II (28.1%), while the type VI of nasal septal deviation was

rare (1.6%). In contrast to the results in this study, the most common types of nasal septal deviation were type I and type II. This is probably because the patient at Dr. Kariadi Hospital has a main complaint of nasal congestion that related with type I and II nasal septal deviation.

This study found 56.4% unilateral turbinate bullosa with contralateral deviated septum. It is similar with Bhandari's study where the prevalence of unilateral concha bullosa with contralateral deviated septum was 87.5%. However, in this study, it was stated that there was still a gap between the medial aspect of the dominant turbinate and the surface of the nasal septum so that the septal deviation to the contralateral side was not caused by propulsion of the nasal turbinate.¹⁶

The correlation test between the deviated septum type and the Lund-Mackay CT Score with $p = 0.344$ showed that there was no correlation between the deviated septal type and the Lund-Mackay CT Score. In Rao's study, stated that the most common types of nasal septal deviation associated with chronic sinusitis were types III, V, and VI.¹⁷ In contrast to this study, the most common types of nasal septal deviation were types I and II. This is because most of the patients are in the category of low Lund Mackay CT Score (56%) and the variation in the type of deviation of the nasal septum is less evenly distributed. The other difference is the previous study was compared to the control group, while this study was not compared to the control group.

This study assessed the correlation test between the type of deviated septum and the volume of the conchae bullosa ($p=0.142$). In Smith's study, it was stated that the presence of nasal septal deviation is generally associated with a dominant or large turbinate.¹⁸ However, in Bhandari's study, the deviation of the septum to the contralateral side was not caused by pushing the nasal septum.¹⁶ In this study, the varying types of septal deviation did not affect the volume of the turbinate bullosa, this is probably because the turbinate bullosa only affected type III nasal septal deviation (which is located near from the middle meatus), and types V and VI (which are more laterally located and cause compression of the lateral nasal wall).

The results showed that there was no significant correlation between the type of concha bullosa and the Lund-Mackay CT Score ($p=0.667$). The existence of different types of turbinate bullosa did not affect the severity of rhinosinusitis. Pathophysiologically, the bullous concha can obstruct the middle meatus which causes sinusitis, this can be caused by various factors such as the size of the bullous turbinate or other anatomical factors in the complex osteomeatal region.

The other factors that might confound the correlation between the variables studied, including age and gender, but these two factors proved not to be confounders of the volume of the bullous conchae, the

type of deviation of the nasal septum and the Lund-Mackay CT Score.

In this study, we found less variation of the Lund Mackay CT score and the type of nasal septal deviation that can be limitation of this study.

CONCLUSION

There is no significant correlation between the volume of the bullous concha with the Lund-Mackay CT Score and between the type of septal deviation and the Lund-Mackay CT Score.

REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Journal of the European and International Societies. Volume 50.2012
2. Thaler E, Kennedy D. *Rhinosinusitis: A Guide for Diagnosis and Management*. Springer Science and Business Media; 2009.
3. Access O. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. 2015;14 (Figure 1):1-31.
4. Indriany S, Munir D, Rambe AYM, Adnan A, Yunita R, Sarumpaet S. Proporsi karakteristik penderita rinosinusitis kronis dengan kultur jamur positif. *Oto Rhino Laryngol Indones*. 2016;46(1):26-35. <http://www.orli.or.id/index.php/orli/article/view/144/128>.
5. Sarkar PS, Bhosale PR, Bharthi AR, Ananthasivan R. Computed Tomography Scan Correlation between Anatomic Variations of Paranasal Sinuses and Chronic Rhinosinusitis. 2016;4(4): 122-128. doi:10.17354/ijss/2016/389.
6. Bahemmat N, Hadian H. The frequency of nasal septal deviation and concha bullosa and their relationship with maxillary sinusitis based on CBCT finding. 2016:152-156.
7. Tuncyürek Ö. The relationship among concha bullosa, septal deviation and chronic rhinosinusitis. *J Med Updat*. 2013;3(1):1-7. doi:10.2399/jmu.2013001002.
8. Mundra RK, Gupta Y, Sinha R, Gupta A. CT Scan Study of Influence of Septal Angle Deviation on Lateral Nasal Wall in Patients of Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(2):187-190. doi:10.1007/s12070-014-0713-7.
9. Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(6):548-553. doi:10.1016/j.anl.2013.04.010.
10. Karata D, Yüksel F, Koç A. Journal of the Anatomical Society of India Volumetric correlation between concha bullosa and paranasal sinuses. 2017:11-14. doi:10.1016/j.jasi.2017.05.011.
11. Chen JJ, Chen DL, Chen CJ. The Lund-Mackay score for adult head and neck computed tomography. *Chinese J Radiol*. 2011;36(4):203-208. doi:10.1177/0194599813496044a344.
12. Exhibit S, Serifoglu I, Oz II, et al. The effect of nasal septal deviation on nasal bone morphology: computed tomography evaluation. 2016:1-10.
13. Etigadda Y, Majeed J. Clinical and Radiological Evaluation of Deviated Nasal Septum in Classifying and Surgical Management of the Deviated Septums. 2017;16(2):13-20. doi:10.9790/0853-1602031320.
14. Mladina R, Skitarelić N, Poje G, Šubarić M. Clinical implications of nasal septal deformities. *Balkan Med J*. 2015;32(2):137-146. doi:10.5152/balkanmedj.2015.159957.
15. Rehman A. A Prospective Study of Nasal Septal Deformities in Kashmiri Population Attending a Tertiary Care Hospital. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;1(3):77-84. doi:10.4236/ijohns.2012.13016.
16. Bhandary S, Kamath SD. Study of relationship of concha bullosa to nasal septal deviation and sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;61: 227-229
17. Rao JJ, Kumar ECV, Babu KR, Chowdary VS, Singh J, Rangamani SV. Classification of nasal septal deviations-Relation to sinonasal pathology. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;57(3):199-201. doi:10.1007/BF03008013.
18. Smith KD, Edwards PC, Saini TS, Norton NS. The Prevalence of Concha Bullosa and Nasal Septal Volumetric Tomography. 2010;2010:0-5. doi:10.1155/2010/404982.
19. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. doi:10.1002/alr.22741



Original Article

Faktor Risiko *Sleep Disordered Breathing* pada Pasien Stroke Iskemik

Nurul Uly Rosyidah¹, Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Dwi Marliyawati¹,
Kanti Yunika¹, Herlina Suryawati², Rery Budiarti¹

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

²Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.824>

Diajukan : 21 September 2022

Diterima : 21 November 2022

Afiliasi Penulis :

Program Studi Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis :

Nurul Uly Rosyidah
Jalan Dr. Sutomo No 16, Semarang 50244,
Indonesia

E-mail :

ulynurul@gmail.com

Latar belakang : *Sleep Disordered Breathing* (SDB) memiliki hubungan dua arah dengan stroke iskemik. SDB yang tidak diobati dapat menyebabkan stroke berulang. Penanganan SDB adalah kunci untuk preventif pada pasien stroke. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis IMT, lingkaran leher besar, deviasi septum, hipertrofi konkka, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia, dan obstruksi saluran nafas atas sebagai faktor risiko SDB pasien stroke iskemik.

Metode : Penelitian observasional dengan desain *cross sectional*, pada 86 pasien stroke iskemik di Poli Neurologi dan THT-KL RSUP Kariadi Semarang bulan Desember 2021–Juli 2022. Data diperoleh melalui kuesioner, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan nasolaringoskopi fleksibel. Analisis menggunakan uji *Chi-Square* dan uji regresi multivariat.

Hasil : Didapatkan 86 subjek terdiri dari 42 laki-laki (48,8%) dan perempuan 44 (51,2%), usia rerata 54 th, dan 61 subjek (70,9%) stroke iskemik pertama. Septum deviasi ($p=0,020$), hipertrofi konkka inferior ($p=0,021$), makroglosia ($p=0,012$), hipertrofi tonsila palatina ($p=0,013$), dan obstruksi saluran nafas atas ($p=0,035$) merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. Septum deviasi berisiko 6,1x, konkka inferior hipertrofi berisiko 4,1x, dan hipertrofi tonsila palatina berisiko 8,8x terhadap SDB pada pasien stroke iskemik.

Simpulan : Septum deviasi, konkka inferior hipertrofi, makroglosia, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia, dan obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor risiko terhadap SDB pasien stroke iskemik. Hipertrofi tonsila palatina merupakan faktor risiko yang paling dominan terhadap SDB pasien stroke iskemik.

Kata kunci : SDB, faktor risiko, stroke iskemik, hipertrofi tonsila palatina, septum deviasi.

Risk Factors for Sleep Disordered Breathing in Ischemic Stroke Patients

Abstract

Background : Sleep Disordered Breathing (SDB) has two-way correlation with ischemic stroke. Untreated SDB lead to recurrent strokes. SDB management is the key to prevention in ischemic stroke patients. The objectives of this study was to analyze BMI, large neck circumference, nasal septal deviation, inferior turbinate hypertrophy, palatine tonsil hypertrophy, macroglossia, and upper airway obstruction as risk factors for incidence of SDB in ischemic stroke.

Methods : An observational study with a cross sectional design involved 86 ischemic stroke patients was conducted at the Neurology and ENT Clinic of dr. Kariadi Hospital Semarang from December 2021-July 2022. Data were obtained through questionnaires, physical examination and flexible nasolaryngoscopy examination. Chi square and multivariate regression were performed for data analysis

Results : A data of 86 subjects were collected. Subjects were 42 men (48.8%) and 44 women (51.2%), the mean age was 54 years, and 61 subjects (70.9%) had first ischemic stroke. Nasal septal deviation ($p=0.020$), inferior turbinate hypertrophy ($p=0.021$), macroglossia ($p=0.012$), palatine tonsil hypertrophy ($p=0.013$), and upper airway obstruction ($p=0.035$) were risk factor for SDB in ischemic stroke. The risk for SDB in ischemic stroke patients with nasal septal deviation, inferior turbinate hypertrophy, and palatine tonsil hypertrophy were 6.1, 4.1, and 8.8 respectively.

Conclusion : Nasal septal deviation, inferior turbinate hypertrophy, palatine tonsil hypertrophy, macroglossia, and upper airway obstruction were risk factors for SDB in ischemic stroke. Palatine tonsil hypertrophy was the most dominant risk factor for SDB in ischemic stroke.

Keywords : SDB, risk factor, ischemic stroke, palatine tonsil hypertrophy, inferior turbinate hypertrophy.

PENDAHULUAN

Sleep Disordered Breathing (SDB) telah dianggap sebagai istilah umum untuk gangguan pernapasan terkait tidur. SDB pada umumnya terjadi pada usia dewasa muda sekitar 40–50 tahun.^{1–3} SDB memiliki hubungan dua arah dengan stroke iskemik. Penelitian sebelumnya didapatkan kejadian SDB pada stroke iskemik sebesar 68%. Kejadian stroke meningkat 4–6 kali pada pasien dengan SDB. Stroke berulang didapatkan 10% pada pasien dengan SDB.^{4–6}

Hipoksia berulang pada SDB menyebabkan peningkatan peradangan, aktivasi simpatik, dan pembentukan radikal bebas, yang menyebabkan disfungsi endotel, agregasi trombosit, dan perubahan aliran darah otak yang menyebabkan stroke iskemik. Hubungan SDB dan stroke iskemik tampak dari faktor risiko keduanya yang relatif sama, seperti obesitas, usia, lingkaran leher besar, sehingga penanganan SDB menjadi kunci untuk pencegahan terjadinya stroke.⁹ Rata-rata kunjungan pasien stroke iskemik di klinik rawat jalan klinik Neurologi RSUP Dr. Kariadi sebanyak 50 pasien/bulan. Penelitian sebelumnya melaporkan abnormalitas struktur kraniofasial, abnormalitas struktur saluran nafas merupakan faktor risiko terjadinya SDB.¹⁰ Tujuan penelitian ini adalah mengetahui bahwa IMT, lingkaran leher besar, septum deviasi, hipertrofi konka inferior, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia, dan obstruksi saluran nafas merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di instalasi rawat jalan bagian Neurologi dan THT-KL, RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Desember 2021 - Juli 2022. Subjek yang ditentukan sebanyak 86 dengan kriteria inklusi, usia 40–70 tahun, bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu pasien stroke iskemik dengan penyakit kronik yang mengganggu saluran pernapasan (neoplasma pada saluran napas, penyakit paru obstruktif kronik, TB paru dan asma), afasia global, disfagia berat, dan pasien yang tidak kooperatif. Diagnosis stroke iskemik ditentukan oleh neurolog. Penilaian SDB menggunakan kuesioner *Berline* yang sudah tervalidasi dimana diagnosis SDB ditegakkan jika skor kuesioner *Berline* ≥ 2 .

Pengukuran tinggi badan, dan berat badan dilakukan untuk menilai IMT Pasien dikategorikan *normoweight* bila $<18,5$ – $24,9$ kg/m², *overweight* 25– $29,9$ kg/m² dan obesitas >30 kg/m². Pemeriksaan lingkaran leher dilakukan di bawah *adam's apple* pada laki-laki dan pada perempuan diukur tepat di kartilago krikoid. Lingkaran leher normal <43 cm dan lingkaran leher besar ≥ 43 cm dan. Pemeriksaan rinoskopi anterior dilakukan untuk menilai septum deviasi dan hipertrofi konka inferior. Septum deviasi derajat ringan 0–33%, septum deviasi derajat sedang 34–66% dan septum deviasi derajat berat: 67–100%. Hipertrofi konka inferior derajat ringan <26 –50%, derajat sedang 51–75% dan derajat berat: 76–100%.

Hipertrofi tonsila palatina dinilai dengan pemeriksaan inspeksi saat pasien membuka mulut secara maksimal. Hipertrofi tonsila palatina derajat ringan: obstruksi jalan napas <25-50%, derajat sedang: obstruksi jalan napas 50-75%, dan derajat berat: obstruksi jalan napas >75%. Makroglosia dinilai dengan pemeriksaan orofaring tanpa menggunakan *tongue spatel* (pemeriksaan *Friedman Tongue Position*). Makroglosia dikategorikan derajat ringan bila dikategorikan derajat ringan bila tervisualisasi bagian atas tonsil uvula, palatum mole dan palatum durum, derajat sedang tervisualisasi basis uvula, palatum mole, dan palatum durum dan derajat berat bila hanya palatum durum yang tervisualisasi. Pemeriksaan nasolaringoskopi fleksibel serat optik dengan *muller manuver* dilakukan untuk menilai derajat obstruksi saluran nafas atas. Obstruksi derajat ringan ditegakkan bila kolaps <25-50%, derajat sedang bila kolaps 50-75% dan derajat berat bila kolaps >75%.

Analisis data menggunakan uji *Chi Square* dan uji multivariat regresi logistik. *Ethical Clearance* No.931/EC/KEPK-RSDK/2021 didapatkan Komite Etik Penelitian Kesehatan dan ijin penelitian No: DP.02.01/I.II/8647/2021 dari RSUP Dr. Kariadi Semarang.

HASIL PENELITIAN

Total subjek yang diperoleh sebanyak 86 pasien stroke iskemik dengan usia rerata 54 tahun dengan SD 7,73 termuda usia 40 tahun, tertua usia 70 tahun.

Subjek dengan hipertrofi tonsila palatina terbanyak derajat ringan yaitu 43 subjek (50%), makroglosia terbanyak derajat berat pada 37 subjek (43%), obstruksi saluran nafas atas derajat berat sebanyak 38 subjek (44,2%), derajat sedang 22 subjek (25,6%) dan ringan 26 subjek (30,2) dan subjek stroke infark dengan kuesioner *Berline* >2 sebanyak 72 subjek (83,7%).

Septum deviasi ($p=0,020$), hipertrofi konka inferior ($p=0,021$), makroglosia ($p=0,012$), hipertrofi tonsila palatina ($p=0,013$), dan obstruksi saluran nafas atas ($p=0,035$) merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik (tabel 2).

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis regresi logistik multivariat dimana septum deviasi berisiko 6,1x, konka inferior hipertrofi berisiko 4,1x, dan hipertrofi tonsila palatina berisiko 8,8x terhadap SDB pada pasien stroke iskemik.

DISKUSI

Pasien SDB dengan stroke iskemik pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pada perempuan. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa prevalensi SDB lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Laki-laki cenderung memiliki distribusi

TABEL 1
Karakteristik Subyek

Variabel	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	42	48,8
Perempuan	44	51,2
Stroke iskemik ulang		
Ya	25	29,1
Tidak	61	70,9
IMT		
Obesitas	14	16,3
Overweight	34	39,5
Normal	38	44,2
Lingkar leher		
Besar	5	5,8
Normal	81	94,2
Septum deviasi		
Berat	0	0
Sedang	46	53,5
Ringan	40	46,5
Konka inferior hipertrofi		
Berat	15	17,4
Sedang	38	44,2
Ringan	33	38,4
Hipertrofi tonsila palatina		
Berat	8	9,3
Sedang	35	40,7
Ringan	43	50,0
Makroglosia		
Berat	37	43,0
Sedang	24	27,9
Ringan	25	29,1
Obstruksi saluran nafas atas		
Berat	38	44,2
Sedang	22	25,6
Ringan	26	30,2
SDB		
<i>Berline</i> ≥2	72	83,7
<i>Berline</i> ≤2	14	16,3

TABEL 2
Faktor Risiko SDB pada Pasien Stroke Iskemik

Variabel		SDB		p
		Ya (72)	Tidak (14)	
IMT	Obesitas	14 (100)	0 (0)	0,191 [¶]
	Overweight	27 (79,4)	7 (20,6)	
	Normal	31 (81,6)	7 (18,4)	
Lingkar leher	Besar	5 (100)	0 (0)	0,402 [£]
	Normal	67 (82,7)	14 (17,3)	
Septum deviasi	Sedang	43 (93,5)	3 (6,5)	0,020 ^{¥*}
	Ringan	29 (72,5)	11 (27,5)	
Konka hipertrofi	Berat	14 (93,3)	1 (6,7)	0,021 ^{¶*}
	Sedang	35 (92,1)	3 (7,9)	
	Ringan	23 (69,7)	10 (30,3)	
Hipertrofi tonsila palatina	Berat	8 (100)	0 (0)	0,013 ^{¶*}
	Sedang	33 (94,3)	2 (5,7)	
	Ringan	31 (72,1)	12 (27,9)	
Makroglosia	Berat	36 (97,3)	1 (2,7)	0,012 ^{‡*}
	Sedang	17 (70,8)	7 (29,2)	
	Ringan	19 (76)	6 (24)	
Obstruksi saluran nafas atas	Berat	36 (94,7)	2 (5,3)	0,035 ^{‡*}
	Sedang	16 (72,7)	6 (27,3)	
	Ringan	20 (76,9)	6 (23,1)	

Keterangan: *Signifikan ($p < 0,05$); ¥ Continuity Correction; £ Fisher's exact; ¶ Pearson Chi-Square; ‡ Mann Whitney.

TABEL 3
Analisis Multivariat

Variabel	p	RP	95% CI
Septum deviasi	0,021*	6,1	1,3–28,4
Konka hipertrofi	0,019*	4,1	1,27–13,82
Hipertrofi tonsila palatina	0,010*	8,8	1,69–46,27

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

lemak dominan di tubuh bagian atas. Pembesaran jaringan lunak di sekitar saluran napas bagian atas yang disebabkan oleh obesitas terkait timbunan lemak subkutan dan periluminal dapat mengubah komplians dinding saluran napas bagian atas dan mempersempit area luminal (*starling resistor*). Peningkatan kolaps saluran napas dapat menjelaskan patogenesis SDB pada pasien obesitas.¹¹ Perbedaan ini kemungkinan karena

pengaruh hormonal yang ditunjukkan dengan adanya temuan rerata pasien berusia 54 tahun kebanyakan jenis kelamin perempuan. Perkiraan ini didukung dengan adanya hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan kejadian SDB pada wanita meningkat pasca menopause yang disebabkan oleh pengaruh hormon progesteron yang berperan sebagai stimulan pernapasan dan dilator jalan nafas atas.¹² Hasil penelitian ini sebanyak 83,7%

terdiagnosis SDB sesuai dengan penelitian sebelumnya sebanyak 79% pada pasien stroke iskemik yang dilakukan PSG. Hasil penelitian lainnya mendapatkan >70% pasien stroke iskemik dengan SDB.^{13,14}

Sepertiga dari stroke adalah lanjutan dari riwayat stroke sebelumnya. SDB pada pasien stroke jika tidak diobati dapat menyebabkan stroke berulang. Manajemen SDB adalah kunci untuk preventif pada pasien stroke.⁶ Hasil penelitian ini didapatkan stroke iskemik berulang pada 29,1% sedangkan 70,9% dengan stroke iskemik pertama. Hal ini sesuai dengan penelitian metaanalisis (18 penelitian) melaporkan prevalensi dan determinan SDB pada pasien stroke iskemik sebanyak 66,9% terjadi pada stroke infark pertama. Hal ini mirip dengan penelitian lainnya bahwa stroke iskemik serangan pertama dan berulang yang mengalami SDB sebanyak 71,1%.¹⁴

Hasil penelitian didapatkan IMT tidak merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara IMT dengan SDB pada populasi di Sao Paulo, Brazil dengan rata-rata IMT pada kelompok SDB sebesar 29,6 kg/m². Penelitian lain melaporkan nilai AHI meningkat seiring dengan peningkatan IMT.¹⁵ Hasil penelitian ini secara statistik IMT tidak merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik, namun didapatkan subjek dengan obesitas 100% mengalami SDB.

Lingkar leher merupakan metode antropometri yang relatif baru. Lingkar leher sering dianggap sebagai faktor risiko independen yang digunakan untuk skrining keparahan SDB. Lingkar leher besar dapat disebabkan karena obesitas dan genetika, yang akan mempengaruhi kejadian SDB. Lingkar leher dikonfirmasi sebagai indikator spesifik SDB, terutama pada pasien dengan deposit lemak leher berlebih pada anterolateral saluran napas bagian atas. Deposit jaringan lemak di sekitar leher akan menyempitkan lumen saluran napas atas sehingga berisiko kolaps.^{16,17}

Hasil penelitian ini lingkar leher tidak merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik, semua subjek dengan lingkar leher besar 100% mengalami SDB. Lingkar leher pada individu obesitas diketahui lebih besar dibandingkan individu dengan IMT normal.¹⁸ Hasil penelitian sebelumnya dikatakan bahwa lingkar leher besar merupakan salah satu faktor risiko terpenting untuk SDB. Terdapat hubungan yang signifikan antara lingkar leher besar dan AHI dan hasil regresi multivariat didapatkan usia dan lingkar leher besar merupakan faktor risiko terpenting untuk terjadinya SDB. Penelitian lain dikatakan individu dengan lingkar leher ≥ 42 cm berisiko 4,01 kali lebih besar untuk menderita SDB dibandingkan yang memiliki lingkar leher < 42 cm.¹⁹

Hasil penelitian didapatkan pasien stroke iskemik dengan septum deviasi berisiko 6,2x lebih tinggi untuk terjadi SDB. Rongga hidung merupakan pintu gerbang

saluran napas bagian atas. Peningkatan *nasal resistance* menghasilkan tekanan negatif selama inspirasi, obstruksi hidung dapat menjadi faktor predisposisi kolapsnya jalan nafas atas dan menjadi salah satu faktor risiko SDB. Obstruksi yang disebabkan oleh patologi hidung, seperti deviasi septum dapat secara signifikan berkontribusi pada resistensi jalan napas atas sebagai penyebab awal SDB, namun hal tersebut juga bergantung pada berat ringannya septum deviasi yang terjadi. Bila terdapat kelainan septum berat, tatalaksana dengan septoplasti dapat berguna untuk meningkatkan aliran udara dan mengurangi hambatan di jalan napas atas, serta menurunkan intensitas mendengkur dan EDS pada SDB.²⁰ Penelitian sebelumnya didapatkan peningkatan yang signifikan patensi hidung setelah septoplasti, operasi tidak efektif dalam mengurangi frekuensi atau intensitas mendengkur atau meningkatkan nilai rata-rata saturasi O₂ dan efisiensi tidur.²¹

Pasien stroke iskemik dengan hipertrofi konkka inferior pada penelitian ini berisiko 4,2x lebih tinggi untuk terjadinya SDB. Hidung mewakili 50% dari resistensi di saluran pernapasan. Peningkatan resistensi pada hidung meningkatkan tekanan negatif intra lumen orofaring, akibatnya orofaring menjadi lebih mudah kolaps yang bergantung pada berat ringannya hipertrofi konkka inferior yang menimbulkan gejala yang dapat berkontribusi atau menyebabkan gejala dari obstruksi jalan napas.^{22,23} Hipertrofi konkka inferior dapat menyebabkan gejala obstruksi jalan napas hidung. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konkoplasti konkka inferior secara signifikan mengurangi sumbatan hidung.²⁴ Diharapkan setelah septoplasti yang dikombinasikan dengan konkoplasti, keluhan obstruksi hidung dapat diperbaiki secara signifikan. Pasien dengan SDB yang dilakukan septoplasti dengan konkoplasti pada penelitian lainnya dikatakan terdapat penurunan AHI yang signifikan.²²

Hasil penelitian ini didapatkan pasien stroke iskemik dengan hipertrofi tonsila palatina berisiko 8,8x lebih tinggi untuk terjadi SDB. Tonsilektomi dapat dipertimbangkan sebagai tatalaksana SDB pada dewasa dengan hipertrofi tonsil palatina dan SDB ringan sampai sedang (AHI < 30 /jam). Penelitian metaanalisis dari 17 penelitian didapatkan penurunan AHI paska tonsilektomi, perbaikan saturasi oksigen, dan perbaikan ESS.²⁵ Hasil penelitian lain dari sejumlah subjek yang mengalami SDB sedang-berat dengan derajat hipertrofi tonsila palatina derajat berat disertai makroglosia ringan yang dilakukan tonsilektomi didapatkan hasil 80% mengalami pengurangan AHI sebesar 50% dan penurunan skor ESS serta frekuensi mendengkur setelah tonsilektomi.²⁶

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa makroglosia merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya didapatkan skor mallampati merupakan

faktor risiko SDBS pada pasien stroke iskemik. Skor mallampati juga diketahui berkorelasi bermakna dengan indeks apnea-hipopnea pada SDB pada penelitian lainnya.⁷

Penelitian ini didapatkan bahwa obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. *Mueller maneuver* membantu mengidentifikasi derajat keparahan apnea berdasarkan kolaps saluran nafas atas yang akan berkontribusi pada keputusan untuk teknik bedah yang akan dilakukan sebelum melakukan operasi. *Mueller maneuver* tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis SDB, tetapi dapat dijadikan alat untuk membantu dokter memperkirakan tingkat keparahan SDB dan urgensi untuk dilakukan PSG. *Mueller maneuver* dilakukan pada pasien sadar dan tidak memerlukan sedasi, namun upaya yang dilakukan oleh pasien dan posisi yang berbeda dapat mempengaruhi hasil. Kolaps saluran napas dapat terjadi pada berbagai tingkat pada pasien dengan SDB dan diagnosis dari setiap lokasi obstruksi, dan itu merupakan titik kritis untuk melakukan tindakan pembedahan yang tepat. Penelitian sebelumnya melaporkan dari 463 pasien dengan kolaps velofaring, didapatkan 30 pasien dengan kolaps derajat ringan, 41 pasien derajat sedang dan 392 pasien derajat berat. Lima ratus enam pasien dengan kolaps *base of tongue*, 144 pasien mengalami kolaps derajat ringan, 187 pasien derajat sedang dan 175 pasien derajat berat. Tiga ratus delapan puluh tujuh pasien dengan kolaps dinding faring lateral, 158 pasien dengan kolaps derajat ringan, 109 pasien derajat sedang dan 120 pasien derajat berat.^{27,28} Penelitian ini tidak menggunakan PSG sebagai gold standar diagnosis SDB dan tidak dilakukan analisis lebih lanjut level obstruksi saluran nafas atas pada *muller maneuver*.

SIMPULAN

Septum deviasi, hipertrofi konka inferior, hipertrofi tonsila palatina, makroglosia dan obstruksi saluran nafas atas merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. IMT dan lingkaran leher besar tidak merupakan faktor risiko SDB pada pasien stroke iskemik. Disarankan dilakukan penelitian lebih lanjut penilaian SDB dengan menggunakan Polisomnografi (PSG) dan analisis lebih lanjut level obstruksi saluran nafas atas pada *muller maneuver*.

DAFTAR PUSTAKA

- Mirrahimov AE, Sooronbaev T, Mirrahimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in asian adults: A systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2016;13(1):1-10. doi: 10.1186/1471-2466-13-10
- Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12. doi: 10.1002/kjm2.12130
- Hnin K, Mukherjee S, Antic NA, Catcheside P, Chai-Coetzer

- CL, McEvoy D, *et al*. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2018;41(1):78-86. doi: 10.1016/j.smrv.2018.01.003
- King S, Cuellar N. Obstructive sleep apnea as an independent stroke risk factor: a review of the evidence, stroke prevention guidelines, and implications for neuroscience nursing practice. *J Neurosci Nurs*. 2016;48(3):133-42. doi: 10.1097/JNN.000000000000196
- Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-salame I, Tal A, *et al*. Obstructive sleep apnea in acute atroke a role for systemic inflammation. *Stroke*. 2016; 47(5):1207-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011749
- Jehan S, Farag M, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Chung A, Truong A, *et al*. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep Med Disord*. 2018;2(5):120-5. doi: 10.15406/smdij.2018.02.00056
- Sasongko P, Yunika K, Andhitara Y. Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya obstructive sleep apnea syndrome (SDBs) pada pasien stroke iskemik. *J Kedokt Diponegoro*. 2016;5(4):1461-71.
- Kim YD, Jung YH, Saposnik G. Traditional risk factors for stroke in east asia. *J Stroke*. 2016;18(3):273-85. doi: 10.5853/jos.2016.00885
- Mohsenin V. Obstructive sleep apnea: a new preventive and therapeutic target for stroke: a new kid on the block. *Am J Med*. 2015;128(8):811-6. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.937
- Virk JS, Kotecha B. Otorhinolaryngological aspects of sleep-related breathing disorders. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):1-11. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.39
- Mieno Y, Hayashi M, Sakakibara H, Takahashi H, Fujita S, Isogai S, *et al*. Gender differences in the clinical features of sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2018;57(15):2157-63. doi: 10.2169/internalmedicine.7570-16
- Zhu R lin, Ouyang C, Ma R lin, Wang K. Obstructive sleep apnea is associated with cognitive impairment in minor ischemic stroke. *Sleep Breath*. 2022;1-8. doi: 10.1007/s11325-022-02575-5
- Stephanie M, H KY, Stanley T, Cristina SI, Charles A, Jared. F, *et al*. Infarct Location and Sleep Apnea: Evaluating the Potential Association in Acute Ischemic Stroke. *Sleep Med*. 2016;16(10):1198-203. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.003.
- Liu X, Lam DCL, Chan KPF, Chan HY, Ip MSM, Lau KK. Prevalence and determinants of sleep apnea in patients with stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(12):1-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106129
- Soares Oliveira MC, Tufik S, Louise Martinho Haddad F, Santos-Silva R, Gregório LC, Bittencourt L. Systematic evaluation of the upper airway in a sample population: factors associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015 Mar 27;153(4):663-70. doi: 10.1177/0194599815577598
- Udrescu M, Toth I, Topîrceanu A, Pleav R, Ardelean C. Analyzing neck circumference as an indicator of CPAP treatment response in obstructive sleep apnea with network medicine. *MDPI*. 2021;1-15. doi: 10.3390/diagnostics11010086
- Nyoman SY N, Wahyu S H, Adi M E. Korelasi lingkaran leher dengan persentase lemak tubuh pada obesitas. *JNH(Journal Nutr Heal*. 2017;5(3).
- Amelinda RT. Hubungan lingkaran leher dan lingkaran pinggang dengan kadar trigliserida orang dewasa. *Univ Diponegoro, Semarang*. 2015;1-32.
- Duarte RL de M, Magalhães-da-Silveira FJ. Factors predictive of obstructive sleep apnea in patients undergoing pre-operative evaluation for bariatric surgery and referred to a sleep laboratory for polysomnography. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):440-8. doi: 10.1590/S1806-3713201500000027

20. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;1365-73. doi:10.1007/s00405-010-1469-7
21. Henrique S, Trindade K, Tagliarini JV, Elly I, Trindade K, Anna S, *et al.* Nasal septoplasty in patients with obstructive sleep apnea syndrome : effects on polysomnographic parameters. *J Sleep Med Disord.* 2017;13-6.
22. El-aziz AEA, El-fattah AAA, El-habashy MM, Omar HA, Abd SG, Wahab E. Effectiveness of septoplasty with or without inferior turbinate reduction in patients with obstructive sleep apnea. 2018;295-9. doi:10.4103/ejcdt.ejcdt
23. Choi JH, Lee JK, Cho SH. Inferior turbinate surgery in sleep-disordered breathing patients with nasal obstruction: Principles and various techniques. *Sleep Med Res.* 2018;9(1):20-5. doi:10.17241/smr.2018.00143
24. Camacho M, Zaghi S, Tran D, Song SA, Chang ET, Certal V. Inferior turbinate size and CPAP titration based treatment pressures : no association found among patients who have not had nasal surgery. *Int J of Otolaryngology.* 2016;1-7. doi:10.1155/2016/5951273
25. Camacho M, Li D, Kawai M, Zaghi S, Teixeira J, Senchak AJ, *et al.* Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2176-86. doi.org/10.1002/lary.25931
26. Smith MM, Peterson E, Yaremchuk KL. The role of tonsillectomy in adults with tonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Neck Surg.* 2017 Mar 28;157(2):331-5. doi:10.1177/0194599817698671
27. Amali A, Amirzargar B, Sadeghi M, Saedi B. Muller's maneuver in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Sci.* 2016;1(January):7-10.
28. Schwartz RN, Payne RJ, Forest VI, Hier MP, Fanous A, Vallée-Gravel C. The relationship between upper airway collapse and the severity of obstructive sleep apnea syndrome: a chart review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;44 (September):1-7. doi:10.1186/s40463-015-0086-2



Case Report

Stenting of Ductus Arteriosus for Duct-Dependent Pulmonary Circulation: An Emergency and Life Saving Procedure

Desy Ayu Permitasari¹, Aulia Rizki Andini¹, Anggita Rahma Ayukusuma¹,
Martvera Susilawati², Agus Priyatno²

¹Departement of Cardiology and Vascular Medicine Dokter Kariadi Hospital/
Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Departement of Pediatric Dokter Kariadi Hospital/Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.637>

Accepted: May 17th, 2022

Approved: June 28th, 2022

Author Affiliation:

Departement of Cardiology and Vascular Medicine
Dokter Kariadi Hospital/Faculty of Medicine
Diponegoro University
Semarang, Indonesia

Author Correspondence:

Desy Ayu Permitasari
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail Address:

desyayupermitasari@gmail.com

Background : Critical congenital heart defect with ductal-dependent pulmonary flow presents as a life-threatening condition. The patency of ductus arteriosus is required to supply blood flow into the lung. Stent implantation into ductus arteriosus has been proposed as non-surgical management for critical congenital heart disease with duct-dependent.

Case Description: We present full-term newborns who had critical congenital heart disease with ductal-dependent pulmonary blood flow and successfully managed with ductal stenting. Patient A, a 13-days-old male newborn had Tetralogy of Fallot-Pulmonary Atresia, restrictive Ventricular Septal Defect (VSD) and patent ductus arteriosus (PDA). Patient B, a 5-days-old female newborn had Tricuspid Atresia, restrictive VSD, PDA, and multiple congenital anomaly. Patient C, a 2-days-old female newborn had PA-IVS, PDA with stretched Patent Foramen Ovale (PFO). Prostaglandin-E1 infusion was started at first and stopped 6 hours prior to the procedure. All patients underwent ductus arteriosus stenting via femoral artery approach with drug-eluting stent. Pulmonary vascular markings were increased and oxygen saturations were improved in all of the patient. 5-month follow up, patients were in stable condition and prepared for surgical correction.

Discussion : Ductal stenting in patient with duct-dependent pulmonary circulation appears to be an alternative to surgery. It provides bridging palliation until the time of definitive surgery. The effectiveness of the procedure was highlighted by the fact that all the patients showed a significant improvement in arterial saturation and pulmonary vascular marking.

Conclusion : Stenting of ductus arteriosus is feasible and safe with great result. Early detection and timely management are imperative to save the life.

Keywords : critical congenital heart defect, ductus arteriosus, ductal stenting, ductal-dependent pulmonary blood flow

INTRODUCTION

Critical congenital heart disease remains the most common cause of infant morbidity and mortality. The prevalence of congenital heart defect itself is about 6–8 in 1.000 live births, whereas 15% are life threatening defect. Congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation in newborn, which identified with a severe decrease of the pulmonary blood flow, presents as a life-threatening condition. The onset of the symptom such as cyanosis or tachypnea can develop shortly after birth or within the first week of life. Typical lesions include pulmonary atresia, tricuspid atresia and Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia.^{1,2}

The presence of Patent Ductus Arteriosus (PDA) is essential for survival of newborn with duct-dependent pulmonary circulation as the source of the pulmonary blood flow. The use of Prostaglandin-E1 (PGE1) also have increased the survival of the newborn. Surgical management, however, may be limited by center experience or patient's factor such as low birth weight, prematurity and it still has high mortality risk and complication. Therefore, stenting of ductus arteriosus has been one of the management option as non-surgical approach for treating patient with duct-dependent pulmonary circulation.^{3,4}

CASE REPORT

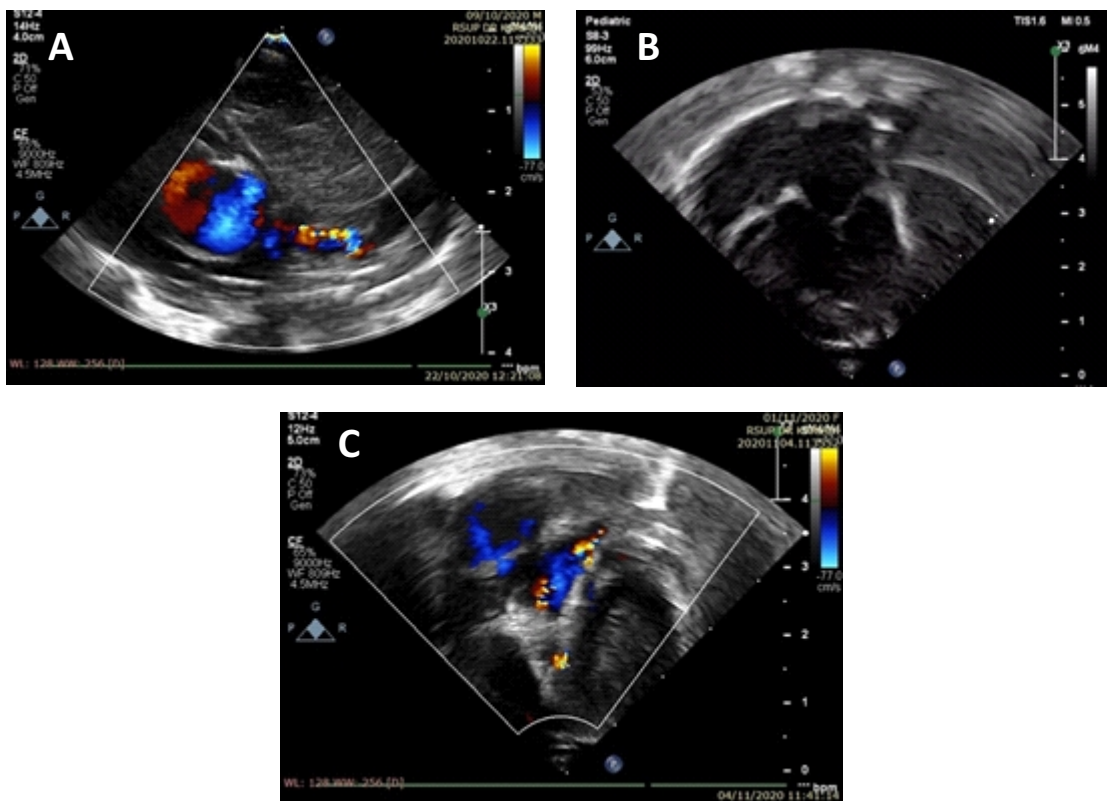
We presented newborn babies who had critical congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation. All patients underwent PDA stenting. At hospital admission, patient was given PGE1 infusion until 6 hours prior to the procedure. These were the first procedure which performed in Dr. Kariadi Hospital Semarang.

Patient A

A 13-days-old male newborn with weight of 3 kg born at hospital by normal delivery was noticed to have cyanosis at 10-days-old. Oxygen saturation was 52% room air. Echocardiography showed Tetralogy of Fallot-Pulmonary Atresia (ToF-PA), restrictive Ventricular Septal Defect, and Patent Ductus Arteriosus \varnothing 1.2–2.4 mm. Ductal stenting was performed at the age of 16 days. 1 Drug-Eluting-Stent (4.0x12 mm) was delivered in the ductal. Patient was discharged with oxygen saturation 62% room air.

Patient B

A 5-days-old female newborn with weight of 2.9 kg born at hospital by normal delivery. She was noticed to have cyanosis 2 days after birth. Oxygen saturation was 70%



Picture 1. Echocardiography on hospital admission. (A) Patient A showed Tetralogy of Fallot - Pulmonary Atresia (ToF-PA), restrictive VSD, and PDA with \varnothing 1.2–2.4 mm. (B) Patient B showed tricuspid atresia with restrictive VSD, atrial septal defect and PDA. (C) Patient C showed PA-IVS, Patent Foramen Ovale and PDA with \varnothing 1.5 mm.

room air. Echocardiography showed Tricuspid Atresia with restrictive VSD, Atrial Septal Defect (ASD) and PDA. This patient also had multiple congenital anomaly, including spina bifida, rupture of meningocele, microcephaly, and Congenital Talipes Equinovarus (CTEV). Ductal stenting was performed at the age of 8 days. 2 Drug-Eluting-Stents (3.5x9mm and 3.5x12mm) were placed in the ductal. Oxygen saturation improved until 85% room air. Patient also underwent meningocele reconstruction surgery 4 days after ductal stenting. Patient was discharged after day-12 with oxygen saturation 87% room air.

Patient C

A 2-days-old female newborn with weight of 2.2 kg born at hospital by normal delivery was noticed to have cyanosis 24 hours after birth. Oxygen saturation was 70% on CPAP. Echocardiography showed Pulmonary Atresia-Intact Ventricular Septum (PA-IVS), Patent Foramen Ovale (PFO) and Patent Ductus Arteriosus Ø 1.5 mm. Ductal stenting was performed at the age of 4 days. 1 Drug-Eluting-Stent (4.0x12mm) was delivered in the ductal. Patient was discharged after day-7 with oxygen saturation 86% room air.

The procedure was performed under general anesthesia with femoral approach. We did the aortography using 4-Fr pigtail catheter in several views to demonstrate the morphology of the ductus, measure the arterial duct accurately and administered heparin 50 IU/kg at the start of the procedures. The size of the stent was estimated according to ductal size. Drug-eluting stents was delivered by Judkins Right Guiding Catheter 3.5/5F. After stenting, aortography revealed increased pulmonary vascular, for aother marking in both pulmonary arteries and there was improvement of oxygen saturation. All patients were haemodynamically stable and then transferred to Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

To prevent stent thrombosis, all the patients got intravenous heparin 20 IU/kg/hour for 24-72 hours post procedure and single antiplatelet with acetylsalicylic acid 5mg/kg/day. We evaluated the laboratory test,

particularly the coagulation study, chest x-ray and echocardiography. Echocardiography post procedure and prior to discharge evaluation revealed the patency of ductus arteriosus. 5-month follow up after procedure, all the patients were in stable condition, and maintained with single antiplatelet. The patients were referred to prepare surgical correction.

DISCUSSION

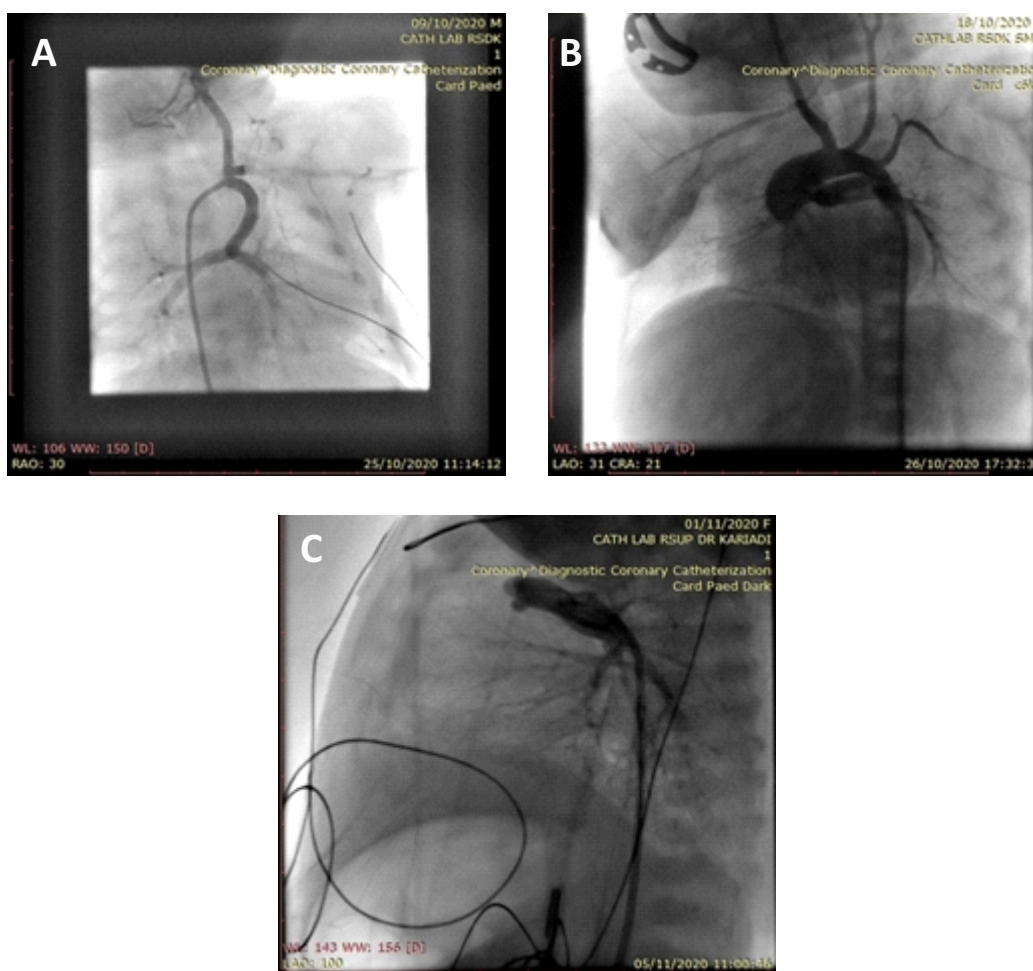
Newborns with critical congenital heart disease need early diagnosis and prompt management. Screening with pulse oximetry has been proposed as one of the strategy to establish diagnosis. Surgery remains an important first-stage palliation for critical congenital heart defect with duct-dependent pulmonary circulation. However, surgery is associated with increasing morbidity and risk of complications, especially in neonates. Therefore, ductus arteriosus stenting can be one of the management options, especially for neonates with low birth weight and prematurity, thus it will reduce the number of surgery required and optimize the time of definitive surgical correction.^{3,5}

While waiting for the procedure and stabilize the critically ill neonates, we administered Prostaglandin E1 (PGE1) infusion to keep the patency of the duct. In our cases, we administered the PGE1 infusion with strict evaluation, since PGE1 might cause apnea in these small babies, and ventilatory support should be prepared. Several studies recommend to stop the infusion 6-12 hours prior to procedure. Others recommend to stop at the time of procedure when the duct had been passed by the guiding wire in severe cyanosis neonate, but we preferred to stop prostaglandin 6 hours before the procedure, to obtain the actual size of the ductus arteriosus which already started to constrict.^{2,3,6,7}

The main indication for ductal stenting is to provide a bridging palliation in cyanotic congenital heart disease before performing definitive surgery. According to American Heart Association, stenting of Patent Ductus Arteriosus as the source of pulmonary circulation in an infant with cyanotic congenital heart disease, is classified as class IIB indication. In our cases, we had neonates with

TABLE 1
Details of all the patient including complication

Patient	Age/Sex	Weight (gram)	Diagnosis	Stent size (mm)	Complication	Death before discharge
A	13 days/M	3000	ToF-PA	4.0x12	No	No
B	5 days/F	2935	Tricuspid atresia, restrictive VSD	3.5x9, 3.5x12	No	No
C	2 days/F	2200	PA-IVS	4.0x12	No	No

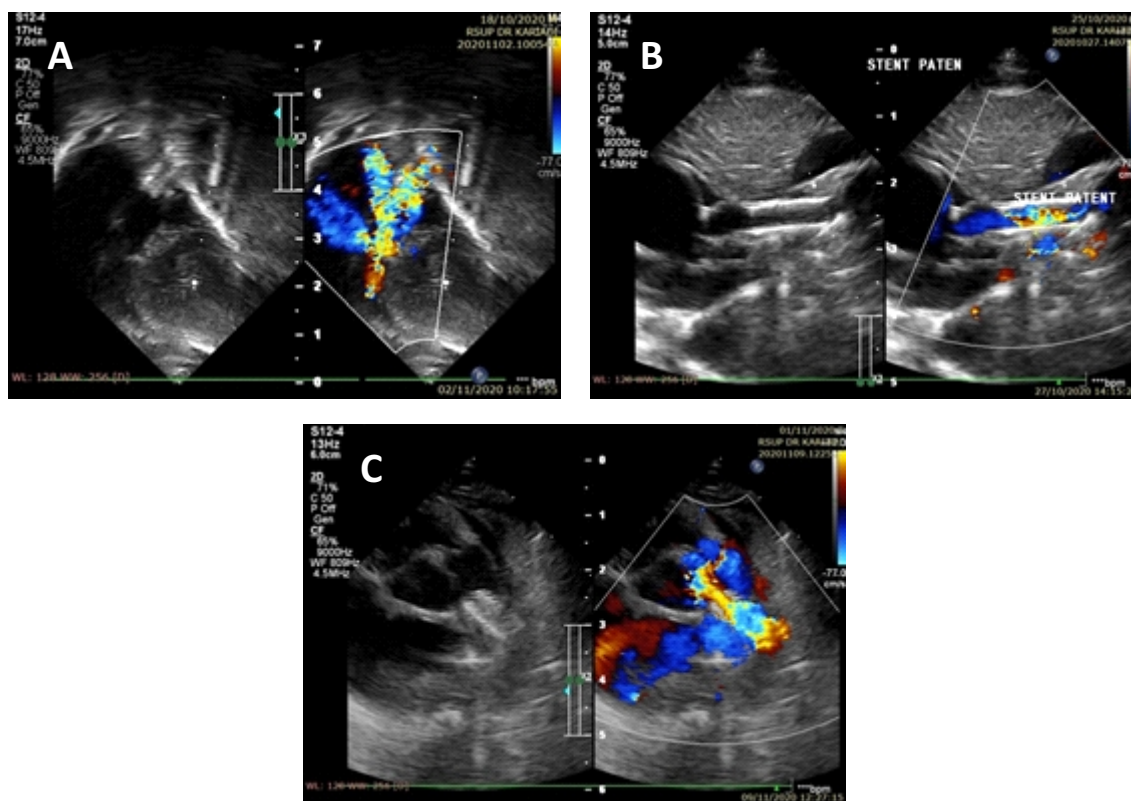


Picture 2. Angiogram showed contrast flow in PDA and pulmonary arteries after stenting in patient A, B, and C

tetralogy of fallot with pulmonary atresia (ToF-PA), pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) and tricuspid atresia with restrictive ventricular septal defect, whereby all of them depended on ductus arteriosus for the pulmonary circulation. Ductal stenting should not be performed in case of branch pulmonary artery stenosis.^{5,8} Prior to the procedure, we obtained detailed echocardiography to evaluate the structure and anatomy. It was essential to recognize the morphology of the PDA and pulmonary artery. The procedures were performed in the catheterization laboratory with general anesthesia and femoral artery approach. Aortic angiography was performed to assess the PDA, pulmonary artery, and aortic arch. Horizontal and tubular duct has a higher success rate for stenting. Heparin injection with body weight adjusted dose was administered to achieve an activated clotting time >250 seconds. Afterwards, 5F Judkins Right guiding catheter which able to support delivery of the stent, was engaged in PDA ampulla, and a 0.014-inch coronary wire was gently crossed over the PDA and anchored in one of

distal pulmonary artery branch. Once the stent position was obtained, the stent was inflated according to the pressure required. Repeated angiography was done to evaluate the stent position, pulmonary circulation, pulmonary vascular marking and determine whether additional stent is required. We successfully delivered drug eluting stent (DES) in all of the patients. Aortography post stenting revealed increased pulmonary vascular marking in the patients. Study reported that using drug eluting stent resulted in less luminal loss of ductal arteriosus and decrease unplanned reintervention as compared with bare metal stent implantation in infant with ductal dependent pulmonary circulation.^{5,8,9}

Following the procedure, the patients were transferred to Neonatal Intensive Care Unit (NICU) for hemodynamic monitoring. We administered heparin infusion for 2–3 days post procedure and started single antiplatelet acetylsalicylic acid 5mg/kg/day to prevent stent thrombosis. There was lack of study regarding to the use of dual antiplatelet therapy with addition of



Picture 3. Echocardiography prior to discharge showed patency of ductus arteriosus

clopidogrel for neonates who undergo ductal stenting. Oxygen saturations were improved in all of the patients and there was no post-procedural complication reported. Echocardiography which performed after the procedure and prior to discharge showed stent patency and flow in the ductus arteriosus.^{6,8,10,11}

The majority of patients underwent PDA stenting at an early age, usually shortly after birth, with weight ranging between 2.2–3.0 kg. Stent placement was successful in all of the cases. The effectiveness of the procedure was highlighted by the fact that all the patients showed a significant improvement in pulmonary vascular markings and arterial saturation after stenting. Ductal stenting is now preferred as an alternative to surgery in patient with duct-dependent pulmonary circulation. A retrospective cohort study by Glatz *et al* compared PDA stent and modified Blalock-Taussig Shunt as palliation in 357 infants with ductal-dependent pulmonary blood flow. The study showed no difference in mortality and unplanned reintervention to treat cyanosis between two groups. However, PDA stent group showed shorter length of stay in intensive cardiac care unit, decrease the risk of diuretic use at discharge, and larger and more symmetrical pulmonary arteries at the time of surgical repair. Therefore, this study supported PDA stent as an alternative to Blalock-Taussig Shunt in infants with ductal-dependent pulmonary

circulation. Several studies also showed that ductal stenting was effective and feasible comparing to surgery.^{12–15}

CONCLUSION

Our cases demonstrated cyanotic congenital heart defect with ductal-dependent pulmonary circulation successfully managed by ductus arteriosus stenting. Ductal stenting can be an alternative to surgery to decrease morbidity and mortality in newborn with duct-dependent pulmonary circulation. Applying coronary drug eluting stent has made this procedure feasible with great result. Early detection and timely management are imperative to save the life.

REFERENCES

1. Khalil M, Jux C, Rueblinger L, Behrje J, Esmaeili A, Schranz D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Translational pediatrics*. 2019;8(2):114.
2. Cucerea M, Simon M, Moldovan E, Ungureanu M, Marian R, Suci L. Congenital heart disease requiring maintenance of ductus arteriosus in critically ill newborns admitted at a tertiary neonatal intensive care unit. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2016;2(4):185–91.
3. Djer MM, Madiyono B, Sastroasmoro S, Putra ST, Oesman IN, Advani N, *et al*. Stent implantation into ductus arteriosus: a new alternative of palliative treatment of duct-dependent

- pulmonary circulation. *Paediatrica Indonesiana*. 2004;44(1):30-6.
4. Wibisono LU, Gunawijaya E, Pradnyana BA. Ductal Stenting in Pulmonary Atresia Neonates with Multiple Congenital Anomalies and Septic Condition. *Medicina*. 2015;46:42-5.
 5. Feltes TF, Bacha E, Beekman III RH, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, *et al*. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(22):2607-52.
 6. Alwi M, Choo K, Latiff HA, Kandavello G, Samion H, Mulyadi M. Initial results and medium-term follow-up of stent implantation of patent ductus arteriosus in duct-dependent pulmonary circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):438-45.
 7. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
 8. Alwi M, Mood MC. Stenting of Lesions in Patent Ductus Arteriosus with Duct-Dependent Pulmonary Blood Flow: Focus on Case Selection, Techniques and Outcome. *Interventional cardiology clinics*. 2012;2(1):93-113.
 9. Aggarwal V, Petit CJ, Glatz AC, Goldstein BH, Qureshi AM. Stenting of the ductus arteriosus for ductal-dependent pulmonary blood flow—current techniques and procedural considerations. *Congenital heart disease*. 2019;14(1):110-5.
 10. Aggarwal V, Dhillon GS, Penny DJ, Gowda ST, Qureshi AM. Drug-eluting stents compared with bare metal stents for stenting the ductus arteriosus in infants with ductal-dependent pulmonary blood flow. *The American journal of cardiology*. 2019;124(6):952-9.
 11. Buys DG, Brown S, Greig C. Stenting the arterial duct: practical aspects and review of outcomes: PDA stenting. *SA Heart*. 2013;10(3):514-9.
 12. Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, Kelleman MS, McCracken CE, McDonnell A, *et al*. Comparison between patent ductus arteriosus stent and modified blalock-taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow: insights from the congenital catheterization research collaborative. *Circulation*. 2018;137(6):589-601.
 13. Odemis E, Haydin S, Guzeltas A, Ozyilmaz I, Bilici M, Bakir İ. Stent implantation in the arterial duct of the newborn with duct-dependent pulmonary circulation: single centre experience from Turkey. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2012;42(1):57-60.
 14. Matter M, Almarsafawey H, Hafez M, Attia G, Abuelkheir M-M. Patent ductus arteriosus stenting in complex congenital heart disease: early and midterm results for a single-center experience at children hospital, Mansoura, Egypt. *Pediatric cardiology*. 2013;34(5):1100-6.
 15. Santoro G, Capozzi G, Capogrosso C, Mahmoud HT, Gaio G, Palladino MT, *et al*. Pulmonary artery growth after arterial duct stenting in completely duct-dependent pulmonary circulation. *Heart*. 2016;102(6):459-64.



Case Report

The Outcome of Surgical and Radiotherapy in Central Neurocytoma: A Case Report

Rahmi Ardhini¹, Krisna Tsaniadi Prihastomo², Dion Firli Bramantyo³, Dodik Tugasworo¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Aditya Kurnianto¹, Jethro Budiman¹

¹Department of Neurology, Dokter Kariadi Hospital/Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

²Department of Neurosurgery, Dokter Kariadi Hospital/Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

³Department of Radiation Oncology, Dokter Kariadi Hospital/Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.554>

Accepted: May 31th, 2022

Approved: July 05th, 2022

Author Affiliation:

Department of Neurology,
Dokter Kariadi Hospital/
Faculty of Medicine Diponegoro University
Semarang, Indonesia

Author Correspondence:

Rahmi Ardhini
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail:

rahmiardhini2020@gmail.com

Background : Central neurocytoma (CN) is an infrequent and non-malignant neuro-epithelial tumor. CN is mostly found in lateral ventricle and may generate obstructive hydrocephalus. Surgical-radiation can increase patient survival and prognosis. This case report presented a rare case about 30-year-old female with CN.

Case presentation : 30-year-old female came to the hospital with severe headache and vomiting. Brain MRI showed a heterogeneous mass in right lateral ventricle causing obstructive hydrocephalus. The patient undergone partial resection. CN confirmed from histopathological analysis. Afterward, patient received 54 Gy conventional radiotherapy. 3 months after radiation, patient remain asymptomatic and no neurological deficit. Brain MRI evaluation showed slightly reduction of tumor mass (from 4.09 x 3.01 x 4.13 cm before radiation to 4.00 x 3.86 x 3.63 cm after radiation).

Discussion : This case report was consistent clinically, radiologically, and histopathologically with intraventricular CN. Headache and vomiting in patient due to the raised intracranial pressure from tumor mass and obstructive hydrocephalus. Headache is a significant and most frequent symptom in intraventricular tumors, may be caused by traction or compression of the pain-sensitive structures such as meninges and intracranial vasculature. Optimal management of CN still remains controversial due to their rarity. However, surgical management with gross total resection is the gold standard of treatment modality, associated with good prognosis and longer progression-free survival.

Conclusion : Based on clinical characteristic, radiographic finding and histopathological features; this case was consistent with CN of the lateral ventricle. Surgical as the treatment option followed by radiation has led to good clinical outcome in this patient.

Keywords : central neurocytoma, hydrocephalus, neuro-epithelial tumor, radiotherapy

INTRODUCTION

Central neurocytoma (CN) is an infrequent central nervous system tumor from neuro-epithelial origin, first introduced by Hassoun et al in 1982. Most CN are categorized as a grade II tumor by World Health Organization. This tumor is mostly found in the lateral ventricles and may cause obstructive hydrocephalus.¹⁻³ The incidence is relatively rare, which comprise only 0.1 – 0.5% of all primary central nervous system tumors and 1.6% of neuronal and neuronal-glia tumors. Most tumors present between third and four decades, nearly 25% of cases found in third decades. No gender differences in the incidence of CN. Previous studies indicated higher incidence in Asian country such as Japan, Korea, and India.^{1,4,5} Central neurocytoma are typically located within the anterior part of the lateral ventricles, although also reported found in the third and fourth ventricles. The tumors usually attach to the septum pellucidum near the foramen of Monroe.⁶ Clinically, CN may increase intracranial pressure due to obstructive hydrocephalus. Patients often experience headache, nausea, vomiting, seizures, visual disturbance, cognitive problems or decreased consciousness. Hormonal dysfunction has been reported as well.^{1,7} Gold standard treatment of CN is surgical management with gross total resection (GTR) that associated with good prognosis and longer survival. Adjuvant radiotherapy after incomplete resection may improve the benefits. When GTR is performed, radiation is not always indicated, particularly for typical neurocytoma.^{1,8} Chemotherapy, as part of multimodal treatment of CN, has been used as an adjuvant or salvage therapy for recurrent CN or inoperable patients, although the responses have not been well-understood. Chemotherapy options include carmustine, prednisone, vincristine, and cisplatin.^{4,8,9} Overall, the long term prognosis with multimodal treatment was excellent, especially with adjuvant radiation following incomplete resection.¹⁰ The case report that reported the surgical-radiation in CN is rare so this case report that discussed about CN with surgical-radiation is important to reported. This article reported 30-year-old woman with CN.

CASE PRESENTATION

A 30-year-old female came to the hospital with a severe headache and vomiting over the past week. Other symptoms such as limb weakness, visual disturbance, and seizure were absent. Then she was referred to hospital for further examination. Standard neurological examination revealed no abnormalities such as cranial nerve palsies, hemiparesis, or visual disturbance. In fundoscopic examination there was no signs of papilledema. Cognitive function evaluated using Montreal Cognitive Assessment – Indonesian version (MoCA-Inda) resulted in score 25 points revealed a mild cognitive impairment especially in the memory domain. Patient treated with maintenance dose steroid (dexamethasone intravenous 20 mg/day tapering off) and analgetic for her headache. Brain MRI showed a large mass located in right lateral ventricle with intratumoral bleeding which caused obstructive hydrocephalus and mild cerebellar herniation, suggestive central neurocytoma, with differential diagnosis choroid plexus papilloma. Patient underwent surgery with partial tumor resection. The headache was reduced after surgery. Post-operative brain MRI still showed a mass in the right lateral ventricle which smaller than before surgery. Results of histopathological examination with Hematoxylin-Eosin staining showed diffuse, hypercellular round/ oval tumor cells, with fibrillar background, and on the other side showed honeycomb-like appearance. The cells appeared relatively monomorphic, isomorphic with round / oval nuclei, speckled chromatin, mitotic structures are difficult to find. Immunohistochemical staining showed diffusely positive staining of synaptophysin, partially positive of neuronal nuclei (NeuN) and positive GFAP in surrounding glial cells. Negative results for EMA, CD117 and CK, with conclusion of Central Neurocytoma, grade II WHO classification. After surgery, patient received conventional cranial irradiation with total dose of 54 Gy, delivery in 2 Gy daily fractionations. During treatment, toxicity in this patient was only hairloss. 3 months after radiation we evaluated the patient both clinical and radiological. Patient had no complaint and neurological

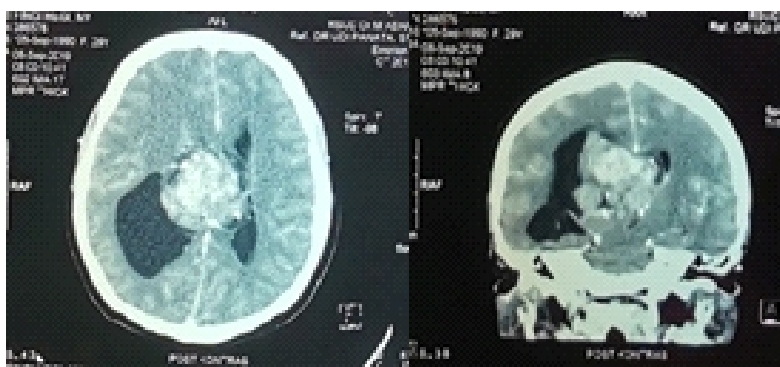


Fig 1. Pre-operative brain MRI showed inhomogenous mass located in the right lateral ventricle (size 5.63 cm x 5.36 cm x 5.16 cm) attached to septum pellucidum with minimal intratumoral hemorrhage caused obstructive hydrocephalus and midline shifting to the left side, suggested a central neurocytoma

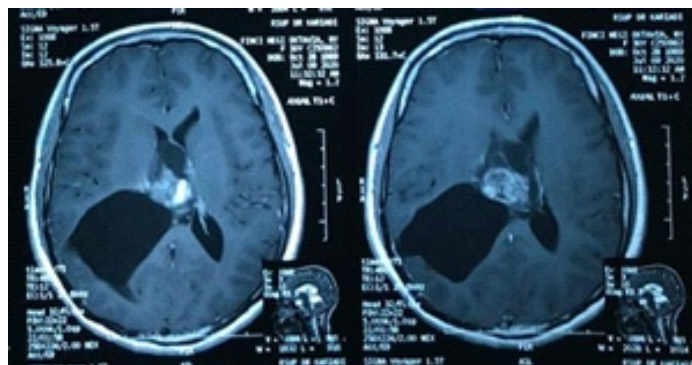


Fig 2. Post-operative brain MRI still showed a mass in the right lateral ventricle which smaller than before surgery (4.09 x 3.01 x 4.13 cm)

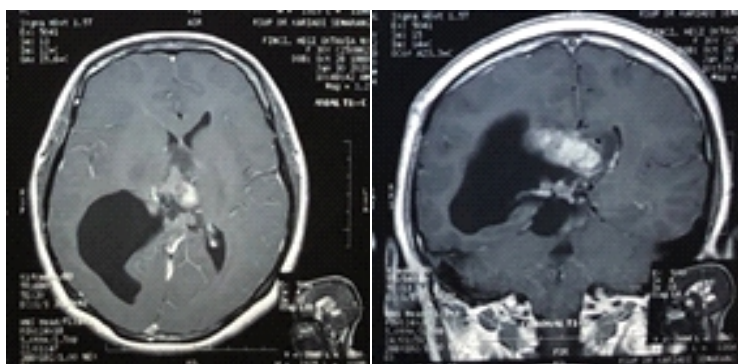


Fig 3. Brain MRI evaluation 3 months after radiotherapy showed slightly reduction in tumor mass (4.00 cm x 3.86 cm x 3.63 cm)

examination were within normal limit. Brain MRI evaluation showed minimal reduction in tumor mass than before radiation. Cognitive examination remains normal, with MoCA-Ina score was 28 points.

DISCUSSION

This case report was consistent clinically, radiologically, and histopathologically with intraventricular CN. Headache and vomiting caused by raised intracranial pressure due to tumor mass and obstructive hydrocephalus. Headache is a significant and most frequent symptom in intraventricular tumors, may be caused by traction or compression of the pain-sensitive structures such as meninges and intracranial vasculature.^{1,11} According to previous study by Schild et al, reported that headache have found in more than 90% in patients with central neurocytoma, followed by visual disturbance and vomiting, with the onset of symptoms to diagnosis can occur from 3 days to 2 years, although more common less than 6 months, similar to our patient.^{12,13} Pre-operative cognitive examination resulted in mild cognitive impairment, particularly in memory domain, similar to previous study reported that the prevalence of cognitive impairment in lateral ventricle tumor were estimated in 10-20% patients, which may be caused by involvement of periventricular limbic structures.^{7,14}

On Brain MRI, CN is quite typical, 50-60% showed heterogenous, including solid and cystic mass with calcifications, as found in this case. T1-weighted image showed inhomogenous mild to moderate contrast enhance mass within lateral ventricle with an attachment to septum pellucidum, with the presence of intratumoral hemorrhage, causing obstructive hydrocephalus. According to previous studies, two third of intraventricular central neurocytoma located in lateral ventricle, although can be found in third and fourth ventricle. Intratumoral hemorrhage is rarely occur.^{1,4,5,7}

Optimal management of CN still remains controversial due to their rarity. However, surgical management with gross total resection (GTR) is the gold standard of treatment modality, associated with good prognosis and longer progression-free survival. This patient underwent partial resection to prevent its post-surgical complication, similar to the literature more than >50% patients can not completely resected due to the risk of postoperative neurological deficits. Surgery aim to reduce tumor mass, clear CSF pathways due to hydrocephalus and establish histological diagnosis.^{1,8}

Most of CN corresponds histologically to WHO grade II. Hematoxylin - Eosin staining in this patient showed uniformly round tumor cells, with small lobulated nuclei and speckled chromatin. Each case may have variations like

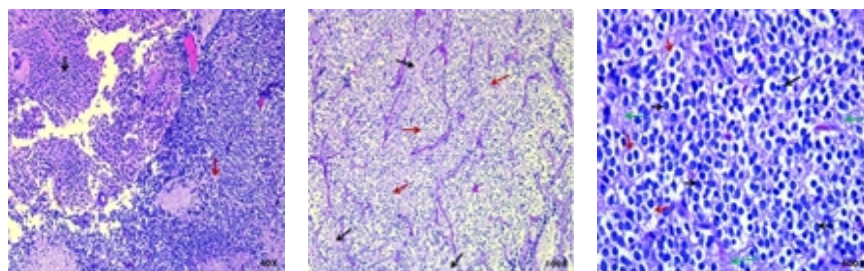


Fig 4. Upper left: uniformly diffuse hypercellular round/oval tumor cells with fibrillary background. Upper right: round/ oval cells with fibrillary background and honeycomb-like appearance. Lower: relatively monomorphic cells, isomorphic with round/ oval nuclei and speckled chromatin

honeycomb pattern and fried-egg appearance.^{1,4,7,15} Immunohistochemical markers may help in differentiating CN from other tumors. IHC evaluation in this patient showed diffusely positive staining of Synaptophysin, partially positive of Neuronal nuclei (NeuN) and positive GFAP in surrounding glial cells. Synaptophysin is a transmembrane glycoprotein present in presynaptic vesicles of neurons, a strong indicator for neuronal origin, and known to be the most useful marker for CN. Soylemezoglu et al. proposed a novel antigen, neuronal nuclear antigen (NeuN); as a reliable neuronal marker in the differential diagnosis of clear cell neoplasms of the CNS.^{4,7,16}

After surgery, the patient received conventional radiotherapy with total median dose of 54 Gy/ 27 fractionation. During radiation, signs of radiation toxicity were only hairloss. Radiotherapy or radiosurgery performed as adjuvant treatment when GTR cannot be achieved, inoperable patient or in aggressive tumor. Radiotherapy had a statistically significant in improving local control and progression-free survival.^{1,4} According to literature, there were no optimal radiation dose established for CN. The total dose prescribed has been ranging from 50.4 Gy to 55.8 Gy with a median of 54 Gy. Rades et al, whom the only one that investigates the appropriate radiation dose, reported that dose of ≥ 54 Gy significantly improves local control in patients with subtotally resected neurocytomas.^{17,18}

There are no consensus guidelines of chemotherapy in treatment of CN. Some studies reported CN treatment with chemotherapy with different agents, both as initial treatment or in recurrence tumor. The effects of chemotherapy in CN were minimal, Kulkarni et al hypothesized that CN have a low proliferative index that did not well responded to chemotherapy regimens.^{19,20}

Three months after adjuvant radiotherapy, patient had no clinical symptoms like headache or vomiting. We performed MRI evaluation which showed slightly reduction of tumor mass (from 4,09 x 3,01 x 4,13 cm before radiotherapy to 4,00 cm x 3,86 cm x 3,63 cm after radiotherapy). Previous case study reported tumor size reduction after 54 Gy/ 27 fractions of conventional radiotherapy.²¹

We also performed cognitive test, resulted in normal function, improved than before radiation. This was different to literature that reported cognitive impairment as longterm radiation complication due to the white matter injury and late neurotoxicity. Short term memory impairment was the

most common toxicity.^{1,22} Overall, the long-term clinical outcome of CN after multimodal treatment is excellent, a recent retrospective evaluation of CN over 30 years in a single institution showed an overall survival rate of 91% at 5 years and 88% at 10 years.¹⁰ Five-year survival rate in patients who underwent GTR were 99% and 86% who had subtotal resection.⁴ The effects of adjuvant radiation after incomplete surgery was described by Rades et al, showed that RT improved the 10-year OS. In their report, local control was 95% with complete resection, 96% with complete resection plus radiotherapy, 89% with incomplete resection plus radiotherapy, and 46% with incomplete resection alone.¹⁷

CONCLUSION

Based on clinical characteristic, radiographic finding, and histopathological features; this case was consistent with central neurocytoma of the lateral ventricle. Surgery as the treatment of choice followed by radiation has led to good clinical outcome in this patient.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soffiatti R, Duffau H, Bauman G, Walker D. Neuronal and mixed neuronal-glia tumors. In: Batchelor T, Nishikawa R, Tarbell N, Weller M, Editors. Oxford textbook of neuro-oncology. Oxford: Oxford university press; 2017; 201-5.
2. Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, Pellet W, Salamon G, Pellissier JF, Toga M. Central neurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol.* 1982; 56(2):151-6.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803-20.
4. Lee SJ, Bui TT, Chen CHJ, Lagman C, Chung LK, Sidhu S, et al. central Neurocytoma: a review of clinical management and histopathologic features. *Brain Tumor Res Treat.* 2016; 4(2):49-57
5. Schramm J, Kristoff R. Glioneuronal tumors. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Grossman SA, Editors. Neurooncology of CNS tumor. Germany: Springer-Verlag; 2006: 167-80.
6. Dutta SW, Kaleem TA, Muller DA, Peterson J, Harrell AC, Quinones-Hinojosa A, et al. Central neurocytoma: Clinical characteristics, patterns of care and survival. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2018: 106-11.

7. Yang I, Ung N, Chung LK, Nagasawa DT, Thill K, Park J, Tenn S. Clinical manifestation of central neurocytoma. *Neurosurg Clin N Am.* 2015; 26(1):5-10
8. Imber BS, Braunstein SE, Wu FY, Nabavizadeh N, Boehling N, Weinberg VK, et al. Clinical outcome and prognostic factors for central neurocytoma: twenty-year institutional experience. *J Neurooncol.* 2016; 126(1):193-200.
9. Patel DM, Schmidt RF, Liu JK. Update on the diagnosis, pathogenesis, and treatment strategies for central neurocytoma. *J Clin Neurosci.* 2013; 20:1193-9.
10. Kim JW, Kim DG, Kim IK, et al. Central neurocytoma: Long-term outcomes of multimodal treatments and management strategies based on 30 years-experience in a single institute. *Neurosurgery.* 2013; 72(3):407-14.
11. Ranjan S, Schiff D. headache as complication of cancer. In: Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, Editors. *Cancer neurology in clinical practice.* 3rd Ed. Springer International publishing. 2018: 143-52.
12. Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, et al. Central neurocytomas. *Cancer.* 1997; 79:790-5.
13. Schmidt MH, Gottfried ON, von Koch CS, Chang SM, McDermott MW. Central neurocytoma: a review. *J Neurooncol.* 2004; 66:377-84.
14. Kashiwazaki D, Takaiwa A, Nagai S, Akioka N, Kurosaki K, Noguchi K, et al. Reversal of cognitive dysfunction by total removal of a large lateral ventricle meningioma: a case report with neuropsychological assessments. *Case rep neurol.* 2014; 6:44-9.
15. Li Y, Ye XF, Qian G, Yin Y, Pan QG. Pathologic features and clinical outcome of central neurocytoma: analysis of 15 cases. *Chinese J of Cancer Res.* 2012; 24(4):284-90.
16. Soylemezoglu F, Onder S, Tezel GG, Berker M. Neuronal nuclear antigen (NeuN): a new tool in the diagnosis of central neurocytoma. *Pathol Res Pract.* 2003; 199:463-8.
17. Rades D, Fehlaue F. Treatment options for central neurocytoma. *Neurology.* 2002; 59(8):1268-70.
18. Paek SH, Han JH, Kim JW, Park CK, Jung HW, Park SH, et al. Long-term outcome of conventional radiation therapy for central neurocytoma. *J Neurooncol.* 2008; 90:25-30.
19. Johnson MO, Kirkpatrick JP, Patel MP, Desjardins A, Randazzo DM, Friedman HS, et al. The role of chemotherapy in the treatment of central neurocytoma. *CNS Oncol.* 2019; 8(3).
20. Kulkarni V, Rajshekhar V, Haran RP, Chandi SM. Long-term outcome in patients with central neurocytoma following stereotactic biopsy and radiation therapy. *Br. J. Neurosurg.* 2002; 16(2): 126-32.
21. Marri M, Ahmad I, Ahmad K, Ashfaq Z. central neurocytoma of the third ventricle: case report and treatment. *Egyptian J of basic and applied sciences.* 2017: 361-5.
22. Chen YD et al. Long-term outcomes of adjuvant radiotherapy after surgical resection of central neurocytoma. *Radiat Oncol* 2014; 9:242.



Case Report

Knee Pain Due to Loose Body in The Knee Joint: A Case Report in Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Faizurrahman Andi Kusuma¹, Robin Novriansyah²

¹Faculty of Medicine Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

²Department of Orthopaedics and Traumatology, Dokter Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.528>

Accepted: May 13th, 2022

Approved: July 05th, 2022

Author Affiliation:

Department of Orthopaedics and Traumatology,
Dokter Kariadi General Hospital Semarang,
Indonesia

Author Correspondence:

Robin Novriansyah
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang,
Central Java 50244, Indonesia

E-mail:

novriansyahrobin@gmail.com

Background : Loose Bodies are fragments consisting of cartilage or bone that move freely in the joint space. The occurrence of Loose Bodies associated with OCD is considered a rare case in Indonesia. The presence of Loose Bodies can cause several symptoms such as pain and resistance to extension and flexion of the knee joint. The presence of an impinging osteophyte in the lateral condyle of the femur, and a pedunculated osteophyte, can provide a clinical feature similar to Loose Bodies. Good anamnesis, physical examination, and diagnosis for correct management can provide a good outcome. The objectives of this study was to provide an overview regarding diagnosis in loose body cases and arthroscopy debridement therapy in loose body cases in the knee joint.

Case : A 42-year-old man was presented with chronic pain in the left knee and limited left knee flexion since 3 years prior. Initially, the patient was diagnosed with grade 2 genu joint osteoarthritis with osteophytes in the lateral condylus. Anamnesis and physical examination were performed at dr. Kariadi General Hospital Semarang. X-photo showed a picture of the Loose Bodies. A debridement arthroscopy was performed. 8 weeks of follow-up no pain, no resistance in flexion and extension, KOOScore from 18.6 to 92.3.

Conclusion : It is advised to remove loose body in knee joint through arthroscopy debridement. Loose bodies should always undergo thorough workup to determine the diagnosis and treat the patient accordingly.

Keywords : Knee pain, loose body, osteochondritis dissecans, arthroscopy debridement

INTRODUCTION

Loose Bodies are fragments consisting of cartilage or bone that move freely in joint space. The size of Loose Bodies can be categorized into small (<3 mm), medium (4–10 mm), and large (>11 mm). Loose Bodies are frequently associated with direct or indirect trauma against the joints, osteochondritis dissecans (OCD), degenerative joint disease (DJD), and synovial chondromatosis.¹ Osteochondritis dissecans (OCD) is the separation of bone and cartilage tissue in a joint.² The incidence rates per 100,000 person-years were 1.21 to 6.09 for knee OCD and males have higher incidences than females. The Incidence of OCD was highest in the 11–15 years old.^{3,4} The incidence of knee OCD in Indonesia is still undefined and in Dr. Kariadi General Hospital, knee OCD is rarely found. Surgical technique with arthroscopy procedures is the best choice in removing Loose Bodies that cause symptoms in the knee joint due to its minimally invasive nature and it allows the operator to examine the cartilage and perform treatment simultaneously.¹

In this case, a 42-year-old man was presented with chronic pain in the left knee and limited left knee flexion. The patient had a history of falling from a motorcycle 18 years prior and did not see a doctor for treatment. In the last 3 years, the patient underwent physiotherapy and intra-articular corticosteroid injection but the complaints did not improve. Then the patient came to the Orthopedic Clinic of dr. Kariadi General Hospital Semarang with complaints of pain, swelling, and limited left knee flexion. From the anamnesis, physical examination, and radiographic examination of the knee, we got a picture of a loose body. We performed arthroscopy debridement of the loose body due to OCD with good outcome at 8 weeks of follow-up using the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) from 18.6 to 92.3. This is what prompts us to make a report on this case.

CASE REPORT

A 42-year-old man with complaints of pain in his left knee. The patient is a policeman. History taking revealed that the patient had had a motorcycle accident and hit his left knee 18 years ago. After the accident, the patient felt pain but did not go to the doctor or hospital for his complaints and the complaints gradually improve without therapy. Patients can do activities as usual, exercise, and lift heavy weights.

3 years prior the patient suddenly felt pain in his left knee which gradually worsened. The patient examined complaints, then underwent physiotherapy and got intraarticular injection of corticosteroids.

In the last 1 month, the patient was re-examined with complaints of swelling and pain in the left knee. Joint fluid biopsy was performed on the left knee. Amorphous mass, PMN leukocytes, lymphocytes, monocytes, erythrocytes were found, with no visible malignant cells. Radiological examination revealed a grade 2 knee joint osteoarthritis with osteophytes in the lateral condylus. The patient was then referred to dr. Kariadi General Hospital Semarang.

The patient came to the Orthopedic Clinic of dr. Kariadi General Hospital Semarang, complaining about the frequent restriction of flexion and extension of the left knee so that the patient often fell suddenly while walking around. The patient also felt something moving in his left knee. From the physical examination to the patient, we found swelling, redness, pain and limitations to movement of the left knee. We did some Scoring with the KOOS Score with the result of 18.6. Then we performed X-photo of the left genu with anteroposterior view and lateral view. Anteroposterior view showed a loose body on the lateral epicondyle of the genu (Figure 1).

On routine blood examination, normal results were obtained. So, we diagnosed it as knee pain due to

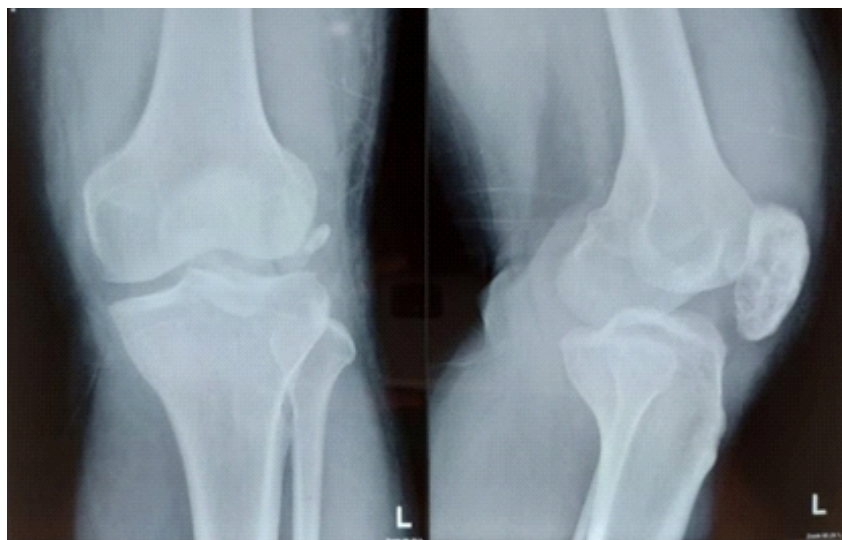


Figure 1. AP view and Lateral view



Figure 2. Positioning. (A) patella, (B) patellar tendon, (C) tibial tubercle, (D) anteromedial portal, (E) anterolateral portal

loose body, with differential diagnosis as impinging osteophyte and pedunculated osteophyte. Then the patient was planned to undergo debridement arthroscopy to remove the loose body. Arthroscopy debridement was performed on the patient under regional anesthesia in a supine position, left knee flexion, portal made anteromedial and anterolateral (Figure 2).

From the arthroscopy debridement procedure that we have already done, it was found that the joint cartilage structure was still quite good, the ligaments were still intact, and a loose body with a size of 13 mm x 10 mm x 4 mm was removed which was composed of osteo-cartilaginous tissue caused by OCD (Figure 3).

The patient was given a knee immobilizer for around one week, then performed some exercises in physiotherapy. Knee pain is reduced and range of motion (ROM) increases postoperative. The patient performed quadriceps strengthening exercises and physiotherapy. At the 8-week follow-up after surgery, there was a significant improvement in the patient's left knee, where the patient felt no more pain, no resistance in flexion and extension movements, never locking on the left knee, and the KOOScore increased to 92.3.

DISCUSSION

Loose Bodies are fragments consisting of cartilage or bone that move freely in the joint space. This can occur as a result of trauma to the joint or wear-and-tear due to degenerative processes. Loose bodies can be stable or unstable. Stable loose bodies are loose bodies that are

fixed and well tolerated by the patient. Whereas unstable loose bodies are loose bodies that float and move freely in the joints causing symptoms like in this case.¹

There are three types of loose bodies: fibrinous, cartilaginous, and osteo-cartilaginous. Fibrinous loose bodies occur due to bleeding inside the joint or as a result of a dead synovial membrane, which is associated to tuberculosis, DJD, and rheumatoid arthritis. Cartilaginous loose bodies are cartilage fragments that formed as a result of trauma to the joints and DJD. Osteo-cartilaginous loose bodies are fragments consisting of cartilage and bone that occur as a result of fractures, DJD, OCD, and synovial chondromatosis.¹ In this case, the loose body was the result of OCD due to a history of knee injury.

Osteochondritis dissecans (OCD) is the separation of bone and cartilage tissue in a joint. This occurs due to inflammation and necrosis caused by injury. Compared to other joints, the knee joint is 75% more common with OCD than the wrist, elbow, ankle, and hip joint.² The incidence rates per 100,000 person-years were 1.21 to 6.09 for knee OCD and males have higher incidences than females. The Incidence of OCD is the highest in the 11–15 years old.^{3,4} The incidence of knee OCD in Indonesia is still undefined and in Dr. Kariadi General Hospital, knee OCD is relatively rare.

OCD is classified into: grade 1, asymptomatic, the joint cartilage tissue still looks normal; grade 2, in situ fragmentations. The joint cartilage still appears normal, yet softer than normal joint cartilage around it; grade 3, there is a partial detachment that can cause symptoms;

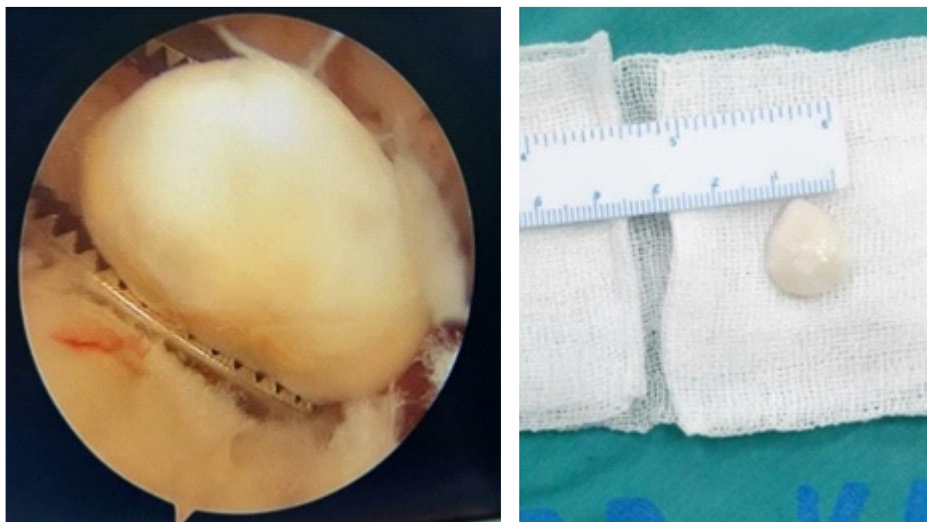


Figure 3. Loose Body

and grade 4, the existence of a complete detachment, resulting in a loose body, which causes pain and other mechanical symptoms^{2,5} as mentioned in this case.

Symptoms that are often seen on loose bodies are swelling, pain, and limited motion with intermittent locking of the joints. Locking might disappear suddenly and can reappear. Atrophy of the quadriceps muscle could be present in symptomatic loose bodies of long duration. Wilson's maneuver could reproduce pain through internal rotation of the tibia during knee extension, starting from 90° flexion. The pain is reduced through external rotation. This maneuver is recommended as a clinical diagnostic test at the knee joint.^{6,7}

In some cases, the presence of osteophytes in the lateral condyle of the femur can provide a clinical symptom similar to that of loose bodies. The presence of the impinging osteophyte will press the popliteus tendon so that the patient will feel pain, limited movement and a sensation of "pooping" or "snapping" during knee flexion or extension. The presence of a pedunculated osteophyte in the knee joint can also provide clinical symptoms similar with loose bodies.^{8,9} In this case misdiagnosis between the impinging osteophyte, pedunculated osteophyte and loose bodies may occur.

The initial diagnosis of loose body due to OCD lesion starts with a radiographic imaging in 2 orthogonal planes. The projections used are standing anterior-posterior (AP) view, and lateral view with the knee flexed 35°. MRI is one of the best modalities, since it allows analysis on bone quality, possible subchondral separation, cartilage condition, and edema.^{6,7} In this case, the AP view X-ray of the knee on the lateral condyle of the femur looks like the presence of an osteophytes. MRI is one of the best modalities to view these lesions.² However, there was a history of trauma to the patient's

knee and from the patient's specific signs and symptoms we diagnosed this case as loose bodies and performed arthroscopy debridement to remove loose bodies without doing MRI.

Surgery is indicated when the lesion becomes unstable and the pain persists despite a period of rest. If the diameter of a lesion is 2 cm or less, removal of the fragment can be a surprisingly good outcome for the patient.^{10,11} In this case, removal of the fragment through arthroscopy debridement should be the first choice of treatment. Arthroscopy debridement was performed with anteromedial and anterolateral portals. The patient was in supine position under regional anesthesia with 90° knee flexion and marked on the patella, patellar tendon, tibial tubercle, anteromedial portal and anterolateral portal (Figure 2). The anterolateral portal is placed 1 cm above the joint line and lateral to the patellar tendon in the soft area on palpation. The anteromedial portal is placed 1 cm above the joint line and medially to the patellar tendon in the soft area on palpation. After the marking, the injection was made under local anesthetic and a 4 mm incision was made. The skin and subsequently the joint capsule must be incised. The ligaments, cartilage and meniscus should not be incised. The arthroscopic cannula with a blunt obturator is then inserted into the anterolateral portal at an angle parallel to the tibial plateau. Then the cannula is pushed to the intercondylar notch. Cannula can certainly move freely. Then the obturator blunt is taken and the camera is inserted into the cannula. The anteromedial portal is the main working / instrumentation portal.¹²⁻¹⁴ In the arthroscopy debridement we found a loose body with a size of 13 mm x 10 mm x 4 mm which composed of osteo-cartilaginous tissue caused by OCD (Figure 3).

After surgery, the patient must undergo cryotherapy to relieve swelling and pain. The subsequent

goal is to restore the full range of motion and strength of the patient's knee that was previously operated on. Muscle strength training therapy is carried out in stages that can be tolerated by the patient. Once full, pain-free motion is regained and the individual has gained enough strength for all daily living activities, therapy may progress and shift to balance and proprioceptive exercises. Patients should be given instructions on a home exercise program to complement the supervised exercise regimen.¹⁵

We performed the same postoperative therapy we described above and at follow-up 8 weeks after surgery and rehabilitation, there was a significant improvement in the patient's left knee, where the patient had no pain, no resistance in flexion and extension, never locking. on the left knee, and the KOOS Score increased from 18.6 to 92.3.

CONCLUSION

It is advised to remove loose body in knee joint through arthroscopy debridement. Loose bodies should always undergo thorough workup to determine the diagnosis and treat the patient accordingly.

REFERENCES

- Pandey, P.K., Pawar, I., Gupta, J. and Verma, R.R. (2015) Giant Loose Body of Knee Joint Presenting as Accessory Patella. *Open Journal of Orthopedics*, 5, 235-239. <http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2015.58031>
- Alsharif, M., Almasaad, J., Bakhit, N., Taha, K., Eltahir, M., Alfaki, M., Elamin, A. and Nouredin, M. (2019) Fabella Syndrome: A Typical Case of Misdiagnosis and Discussion. *Case Reports in Clinical Medicine*, 8, 258-273. Doi: 10.4236/crcm.2019.89032.
- Weiss, Jennifer M.; Shea, Kevin G.; Jacobs, John C.; Cannamela, Peter C.; Becker, Ian; Portman, Mark; Kessler, Jeffrey I. (2018). Incidence of Osteochondritis Dissecans in Adults. *The American Journal of Sports Medicine*, (), 036354651876467-. doi:10.1177/0363546518764676
- Pareek, A.; Sanders, T.L.; Wu, I.T.; Larson, D.R.; Saris, D.B.F.; Krych, A.J. (2017). Incidence of symptomatic osteochondritis dissecans lesions of the knee: a population-based study in Olmsted County. *Osteoarthritis and Cartilage*, (), S106345841731083X-. doi:10.1016/j.joca.2017.07.005
- Jacobs, J.C., Archibald-Seiffer, N., Grimm, N.L., Carey, J.L. and Shea, K.G. (2014) A Review of Arthroscopic Classification Systems for Osteochondritis Dissecans of the Knee. *Clinics in Sports Medicine*, 33, 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2013.11.005>
- Mestriner LA. Osteochondritis Dissecans of The Knee: Diagnosis and Treatment. *Rev Bras Ortop*. 2015 Nov 4;47(5):553-62. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30003-3. PMID: 27047865;PMCID:PMC4799442.
- Bruns J, Werner M, Habermann C. Osteochondritis Dissecans: Etiology, Pathology, and Imaging with a Special Focus on the Knee Joint. *Cartilage*. 2018 Oct;9(4):346-362. doi: 10.1177/1947603517715736. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639852; PMCID: PMC6139592.
- William J Gaine; Aslam Mohammed (2002). Osteophyte impingement of the popliteus tendon as a cause of lateral knee joint pain. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 9(3), 249-252. doi:10.1016/s0968-0160(01)00151-x
- Checa, Angel; Falasca, Gerald (2008). Pedunculated Osteophytes. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 14(5), 306-. doi:10.1097/rhu.0b013e31818272e6
- Accadbled F, Vial J, Sales de Gauzy J. Osteochondritis dissecans of the knee. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018 Feb;104(15):S97-S105. doi: 10.1016/j.otsr.2017.02.016. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29197636.
- Jones MH, Williams AM. Osteochondritis dissecans of the knee: a practical guide for surgeons. *Bone Joint J*. 2016 Jun;98-B(6):723-9. doi: 10.1302/0301-620X.98B6.36816. PMID: 27235511.
- Ward, Benjamin D.; Lubowitz, James H. (2013). Basic Knee Arthroscopy Part 2: Surface Anatomy and Portal Placement. *Arthroscopy Techniques*, 2(4), e501-e502. doi:10.1016/j.eats.2013.07.013
- Jin Hwan Ahn; Jae Chul Yoo; Sang Hak Lee (2007). Arthroscopic loose-body removal in posterior compartment of the knee joint: a technical note, *Arthroscopy*, 15(1), 100-106. doi:10.1007/s00167-006-0098-6
- Krishnan, SP; Hart, AJ; Skinner, JA; Blackburn, JS (2006). Arthroscopic Removal of Loose Bodies - A Useful Technique. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 88(2), 226-227. doi:10.1308/rcsann.2006.88.2.226
- Hudgins, T., et al., Eds. (2008) "Chapter 65 - Patellofemoral Syndrome. In: *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2nd Edition, Saunders, Elsevier, Philadelphia.



Case Report

Peran Fisioterapi pada Myastenia Gravis Paska *Thymectomy*

I Gede Egy Saputra Jaya¹, Kartika Anastasia Kosasih¹,
Anak Agung Ayu Srikandhyawati Karang²

¹Departemen Kedokteran Umum, Bali International Medical Centre Hospital Nusa Dua Bali, Indonesia

²Departemen Rehabilitasi Medik, Bali International Medical Centre Hospital Bali, Indonesia

Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i3.599>

Diajukan: 17 Mei 2022

Diterima: 07 Juli 2022

Afiliasi Penulis:

Departemen Kedokteran Umum,
Bali International Medical Centre Hospital
Nusa Dua Bali, Indonesia

Korespondensi Penulis:

Kartika Anastasia Kosasih
Kawasan ITDC Blok D, Nusa Dua Bali 80363,
Indonesia

E-mail:

kartika.anastasia@hotmail.com

Latar belakang : Myastenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang disebabkan akibat timbulnya *antibody* terhadap reseptor asetilkolin esterase (AChR) pada *neuromuscular junction* yang menimbulkan kelemahan otot okular, bulbar, respirasi, aksial dan ekstremitas. Berdasarkan rekomendasi, rehabilitasi memiliki peran penting dalam pencegahan dari komplikasi MG seperti kontraktur dan kegagalan pernapasan. Namun, pada MG akan terjadi kelemahan otot dengan latihan fisis dan penggunaan otot secara repetitive yang menyebabkan dokter menjadi ragu untuk merekomendasikan rehabilitasi medik pada pasien MG. Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk mengetahui peran rehabilitasi medik pada pasien MG.

Presentasi Kasus : Pasien laki-laki 20 tahun dengan MG paska operasi *video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy*. Operasi berjalan lancar dan program rehabilitasi dilakukan pada hari kedua perawatan dengan supervisi dokter rehabilitasi medik dengan program: latihan pernapasan, latihan peregangan anggota gerak, dan relaksasi selama 30 menit pagi hari. Pada hari ke-3 pasien mengalami perburukan klinis sehingga terpasang ventilator mekanik. Pada hari berikutnya kondisi pasien membaik dan program rehabilitasi dilanjutkan setelah kesadaran pasien membaik sebanyak 2x dalam sehari dengan durasi 30–60 menit. Kondisi pasien berangsur membaik dan pada hari ke-10 pasien dipulangkan dengan bantuan oksigenasi ResMed.

Pembahasan : Pada pasien dengan MG generalisata dan gangguan sistem respirasi, pelatihan otot respirasi terbukti efektif untuk menangani kelemahan otot akibat *fatigue* atau kegagalan pernapasan. Manfaat dari latihan pernapasan tidak hanya berupa peningkatan kekuatan otot respirasi, ketahanan pernapasan dan performa fisis, namun juga penurunan dari beberapa komplikasi MG dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pada pasien MG paska operasi, latihan dapat dengan aman dilakukan segera setelah terekstubasi dengan supervisi dokter rehabilitasi medik.

Simpulan : Fisioterapi bermanfaat pada pasien MG paska *thymectomy*. Program rehabilitasi medik sebaiknya dirancang sesuai dengan kondisi pasien MG dan dilakukan dalam supervisi dokter rehabilitasi medik.

Kata kunci : fisioterapi, myastenia gravis, thymectomy, kelemahan otot

Role of Physiotherapy in Patient with Myasthenia Gravis post Thymectomy

Abstract

Background : *Myasthenia gravis* (MG) is an autoimmune disease caused by antibodies against the acetylcholine esterase (AChR) in neuromuscular junction characterized by abnormal fatigue in ocular, bulbar, respiratory, axial and extremity muscles. Medical rehabilitation plays an important role in preventing complications in MG, such as contracture and respiratory failure. However, MG patients are prone to muscle fatigue due to physical activity and repetitive muscle use that cause hesitancy in doctors to recommend physical rehabilitation for MG patient. Objective is to review the importance of medical rehabilitation in MG patients.

Case presentation : 20 years old male with MG post-video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy. Operation was uneventful and rehabilitation program was done on the second day post-operation under Physiatrist supervision. Programs were: breathing exercises, range of movement exercises, and relaxation in 30 minutes in the morning. On the 3rd day, patient had worsening clinical condition and put on mechanical ventilation support. As soon as the patient's condition improved and alert, rehabilitation program was continued 2 times daily, 30–60 minutes each session. Patient generally improved in the upcoming days and was discharged on the 10th day with ResMed oxygenation support.

Discussion : Patient with generalized MG and compromised respiratory system, respiratory muscle training is proven effective for improving muscle weakness caused by fatigue or respiratory failure. Other than increasing respiratory muscle strength, exercise in MG patient can increase breathing endurance and physical performance; preventing complications and increasing the quality of life. Post-operative MG patient can do exercise safely immediately after extubated and alert under the supervision of Physiatrist.

Conclusion : Physiotherapy is beneficial for post-operative MG patient. Tailor made physiotherapy program under the supervision of Physiatrist is recommended for MG patient.

Keywords : Myasthenia gravis, physiotherapy, thymectomy, muscle fatigue

PENDAHULUAN

Myasthenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang disebabkan akibat timbulnya antibodi terhadap reseptor asetilkolin esterase (AChR) pada neuromuscular junction yang menimbulkan kelemahan otot okular, bulbar, respirasi, aksial dan ekstremitas.^{1,2} Gejala MG umumnya timbul mulai dari gejala okular, dengan 12 sampai 80% akan menjadi gejala menyeluruh (*generalized*), dengan 90% timbul pada tahun ke-2 sampai 3 setelah diagnosis MG.¹ Berdasarkan gejala klinisnya, MG dapat dibedakan menjadi MG okular yang ditandai dengan gejala diplopia atau ptosis dan MG generalisata yang biasanya timbul dengan gejala kelemahan otot fleksor leher dan ekstremitas proksimal disertai dengan kelemahan otot ekstraokular, fasial, bulbar, disfagia dan disfonia.^{2,3} Kelemahan otot pernapasan dapat terjadi pada sekitar 40% pasien dengan MG yang menimbulkan gejala sesak napas dengan aktivitas atau orthopnea. Sebanyak 15 sampai 20% pasien akan mengalami krisis *myasthenia* yang didefinisikan sebagai kegagalan respirasi yang membutuhkan ventilasi dengan tekanan positif non-invasif atau ventilasi mekanik sampai kondisi klinis membaik.¹ Gejala kelemahan otot pada MG dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan akibat penurunan kemampuan fungsional.³ Pada pasien yang tidak memiliki respon yang baik dengan terapi imun, immunoglobulin intravena atau plasmaferesis, thymectomy pada MG merupakan prosedur yang direkomendasikan oleh *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) dapat meningkatkan luaran klinis dan meminimalisir terapi imunoterapi serta perawatan di

rumah sakit untuk eksaserbasi.⁴

Berdasarkan rekomendasi, rehabilitasi memiliki peran penting dalam pencegahan dari komplikasi MG seperti kontraktur dan kegagalan pernapasan. Namun, pada MG kelemahan otot akan meningkat dengan latihan fisis dan penggunaan otot secara repetitif.⁵ Hal ini menyebabkan dokter menjadi ragu untuk menyarankan rehabilitasi pada pasien MG. Kekhawatiran utama pada populasi MG adalah kelemahan (*fatigue*) yang sifatnya langsung dan *delayed* setelah latihan fisis.³ Oleh karena itu, masih belum jelas apakah rehabilitasi atau latihan fisis akan memberikan manfaat atau justru berbahaya bagi pasien MG.⁵

KASUS

Pasien laki-laki berusia 20 tahun datang ke RS Khusus Bedah BIMC Nusa Dua, Bali untuk melakukan prosedur *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) *thymectomy*. Pasien telah terdiagnosis MG sejak 4 tahun lalu berdasarkan pemeriksaan elektromiografi (EMG). Keluhan awal yang dirasakan pasien adalah mudah merasa lelah terutama pada sore dan malam hari. Seiring dengan berjalannya waktu, keluhan pasien semakin memburuk dengan terapi farmakologis. Pada 1 tahun terakhir, pasien mobilisasi dengan kursi roda dan mulai mengalami kelelahan otot pernapasan pada malam hari sehingga harus melakukan manuver untuk meningkatkan kapasitas paru. Pasien saat ini mendapat terapi piridostigmin 60 mg setiap 3 jam.

Operasi VATS *thymectomy* direkomendasikan agar dapat meringankan gejala pasien dan menekan

progresi penyakit pasien. Tindakan operasi berjalan dengan lancar dan pasien melanjutkan perawatan di *Intensive Care Unit (ICU)* dengan bantuan pernapasan *continuous positive airway pressure (CPAP)* dengan pengaturan *assisted spontaneous breathing (ASB)* 20, *positive end expiratory pressure (PEEP)* 5, oksigen fraksi (FiO_2) 40%, saturasi oksigen (SaO_2) 100%. Pasien didiagnosis dengan *Myasthenia Gravis* paska *thymectomy* hari ke-1.

Program rehabilitasi medik dibawah supervisi dokter spesialis rehabilitasi medik dimulai pada hari kedua paska operasi dengan latihan: (1) pengembangan rongga dada dengan pernafasan diafragma dalam yang dilakukan dengan melakukan pernapasan dalam 4-5 set yang terdiri dari 6 napas dalam; (2) latihan range of motion (ROM) aktif anggota gerak atas dan bawah dengan bantuan (*active assisted ROM exercise*); (3) latihan relaksasi dengan posisi duduk bersandar 90 derajat. Latihan dilakukan dengan durasi selama 30 menit pada pagi hari ketika kondisi pasien paling optimal. Pasien yang saat itu terpasang *chest tube water seal drainage (WSD)* mengeluhkan sesak ringan dengan nyeri pada gerak fleksi bahu dan abduksi bahu.

Pada hari ketiga paska-operasi pasien mengalami perburukan klinis dan mengalami desaturasi. Hasil analisis gas darah (AGD) menunjukkan tanda asidosis respiratorik. Pasien didiagnosis dengan krisis *Myasthenia Gravis* paska *thymectomy* hari ke-3. Pasien dilakukan intubasi dan dengan bantuan ventilator pengaturan *Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP)*: P inspirasi 20; ASB 20; PEEP 5; frekuensi pernapasan 16; I:E 1:2; FiO_2 60% untuk membantu menstabilkan kondisi pasien. Foto *Thorax X-ray* diambil pada saat itu dan menunjukkan gambaran atelektasis pada paru kanan.

Terapi dan tatalaksana diberikan sesuai dengan kondisi pasien. Pada hari berikutnya, kondisi pasien berangsur membaik sehingga sedasi perlahan dikurangi dan fraksi oksigen pada ventilator diturunkan. Evaluasi *Thorax X-Ray* menunjukkan berkurangnya gambaran atelektasis paru dan paru kanan tampak sudah mengembang. Program rehabilitasi dilanjutkan segera setelah kesadaran pasien membaik. Fisioterapi dilakukan rutin sebanyak dua kali dalam sehari dengan durasi 30-60 menit dan pasien menunjukkan perbaikan klinis selama perawatan.

Secara bertahap, bantuan oksigenasi secara perlahan dikurangi (*tapering down*) dan pada hari ke-6 paska-operasi pengaturan BiPAP diubah kembali menjadi CPAP (P ins 15, ASB 16, PEEP 5, RR 14, I:E 1:2, FiO_2 40%, ETCO_2 30, SaO_2 98%). Pada hari ke-8 paska-operasi, WSD kemudian dilepas dan pasien dipindahkan ke ruang perawatan biasa. Secara bertahap kondisi pasien membaik, pasien dapat mobilisasi berdiri dengan bantuan di hari ke-9 paska-operasi dan pasien dipulangkan di hari ke-10 paska-operasi dengan bantuan oksigenasi ResMed pengaturan: *inspiratory positive airway*

pressure (IPAP) 2-5 liter per menit; SaO_2 96-98%.

DISKUSI

Manifestasi klinis dari MG adalah kelemahan otot skeletal yang meningkat dengan *fatigue* dan siang hari dengan kekuatan otot yang baik pada pagi hari. Kelemahan otot dapat bersifat lokal atau *generalized*, lebih sering pada otot proksimal dibanding distal. Distribusi kelemahan otot beragam dengan kelemahan otot mata dan orofaringeal yang tersering. Pada kondisi krisis myasthenia, dapat menyebabkan kelemahan otot respirasi yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik.⁵

Pada pasien dengan MG, program rehabilitasi bersama dengan tatalaksana medis lain dapat meringankan gejala dan meningkatkan fungsi fisis dan psikososial sehingga kualitas hidup selama mungkin sehingga pasien masih dapat berpartisipasi dalam kehidupan sosial.^{5,6} Tujuan utama adalah untuk membentuk kekuatan individu sehingga dapat memfasilitasi aktivitas sehari-hari disertai dengan mencegah disabilitas dan komorbid dan mengurangi deformitas fisis.⁵⁻⁷

Sampai saat ini, tidak ada konsensus khusus yang mengatur program rehabilitasi pada pasien MG.^{5,8,9} Program rehabilitasi pada pasien dengan MG sebaiknya diberikan secara "*tailor made*" sehingga sesuai dengan kebutuhan pasien tersebut dan disesuaikan dengan gejala dan fase dan tingkat keparahan MG.^{6,7,10} Pada individu dengan MG gejala berat, dapat diberikan program latihan dengan intensitas rendah dan banyak istirahat diikuti dengan pengurangan jumlah set latihan, repetisi dan beban latihan. Pasien MG juga sebaiknya melakukan latihan di pagi hari atau setelah istirahat dimana terdapat puncak kekuatan. Selain itu, perlu dipertimbangkan bahwa terdapat beberapa kondisi latihan yang dapat mengeksaserbasi gejala MG, seperti suhu tinggi, kelembapan tinggi, dan intensitas latihan yang tinggi.^{3,7} Perlu diperhatikan juga bahwa program harus bersifat dinamis dan disesuaikan dengan perubahan fungsional pasien dengan supervisi oleh dokter rehabilitasi medik untuk mengakomodasi kelelahan dan kelemahan otot pasien.³

Terdapat tiga jenis pendekatan rehabilitasi pada pasien MG: latihan fisis, latihan pernapasan dan latihan keseimbangan. Semua modalitas dapat berkontribusi terhadap luaran fungsional, menurunkan fatigue, meningkatkan kualitas hidup.⁵ Pada pasien kasus ini, pasien merupakan pasien paska operasi dengan ventilator mekanik sehingga dapat dilakukan rehabilitasi berupa latihan otot pernapasan dan latihan mobilisasi.

Latihan Pernapasan

Tujuan dari program rehabilitasi otot pernapasan pasien MG meliputi: *support ventilasi, cough augmentation*, dan

perekrutan volume paru. *Support* ventilasi akan meningkatkan fungsi otot pernapasan dan menstabilkan pertukaran gas; *cough augmentation* memperbaiki aliran batuk dan menjaga klirens dari sekresi; dan perekrutan volume paru bertujuan untuk mencegah penurunan fungsional paru akibat kontraktur dan atelektasis.¹¹ Pelatihan otot pernapasan pada kedokteran rehabilitasi medik menggunakan metode dan alat bantu yang berfungsi membantu fungsi otot inspirasi dan ekspirasi dan menjaga ventilasi normal secara non-invasif dan mengoptimalkan aliran batuk untuk menjaga kesehatan paru-paru.⁹

Selain masalah otot pernapasan pada MG, pasien perawatan intensif atau *intensive care unit* (ICU), sekitar 20 persen pasien mengalami kesulitan untuk *weaning* dari ventilator mekanik. Sekitar 60% kasus disebabkan karena kegagalan pompa yang disebabkan karena kelemahan otot diafragma. Hal ini terutama dialami pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanik lebih dari 7 hari.¹² Salah satu metode latihan adalah berupa *inspiratory muscle training* (IMT) yang ditujukan untuk dapat meningkatkan kekuatan otot inspirasi dan ekspirasi.¹³ Sebuah telaah sistematis dari 28 studi (n = 1184) menunjukkan bahwa *inspiratory muscle training* (IMT) dapat meningkatkan kekuatan otot pasien ICU dan diasosiasikan dengan pemendekan durasi *weaning ventilator*.¹³ Latihan IMT menunjukkan dapat menurunkan durasi *weaning* dengan median 2.3 hari lebih cepat (0.7 sampai 3.9 hari) pada kelompok dengan latihan IMT dibandingkan dengan kontrol); durasi rawat di ICU juga lebih pendek 3.1 hari (-1.0 sampai 7.1 hari) pada kelompok latihan IMT dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹³

Sampai sekarang metode optimal dari tehnik IMT belum jelas. Hal ini disebabkan karena heterogenitas antara studi, tehnik dan durasi dari IMT.¹³ Berdasarkan studi randomisasi yang menunjukkan manfaat kekuatan dan kualitas hidup, sebaiknya pasien memulai IMT dengan intensitas paling tidak 50% dari MIP (*maximum inspiratory pressure*) dengan 5 set yang terdiri dari 6 pernapasan per hari (dengan hari libur pada akhir minggu).¹⁴ Protokol penelitian lain adalah menggunakan 32 pernapasan yang terdiri dari 6-8 pernapasan yang dilakukan pada 4 set dengan istirahat paling sedikit 2 menit di antara set dengan intensitas sekitar 30% dari MIP.

Apabila MIP tidak dapat diukur, intensitas dapat di titrasi naik dengan kemampuan pasien agar dapat menyelesaikan enam pernapasan secara berurutan. Intensitas latihan sebaiknya ditingkatkan dengan menyesuaikan kemampuan kekuatan otot, biasanya sekitar 1-2 cmH₂O setiap beberapa hari sekali. Latihan paling tidak dilanjutkan selama 2 minggu untuk meningkatkan manfaat pada kualitas hidup.^{14,15} Latihan akan diberhentikan apabila ada gejala sesak napas atau tidak nyaman pada dada; desaturase oksigen <10%;

alterasi pada tekanan darah lebih dari atau kurang dari 20% saat istirahat; timbul aritmia; dan adanya kecurigaan *pneumothorax*.^{13,15}

Kriteria latihan IMT pada pasien adalah pasien sadar penuh dan kooperatif, PEEP kurang dari sama dengan 20 cmH₂O; FiO₂ < 0.06; dan frekuensi pernapasan < 25; dan dapat memicu napas spontan pada ventilator.⁹ Pada pasien ini sudah termasuk pada kriteria latihan IMT, apalagi pada pasien ini ada penggunaan ventilator mekanik berkepanjangan (lebih dari 7 hari) sehingga penting sekali untuk melakukan latihan pernapasan untuk mencegah penurunan fungsi dan kekuatan otot respirasi. Pada kasus ini dilakukan latihan pernapasan dengan menggunakan IMT 4 sampai 5 set dengan frekuensi 6 pernapasan. Namun, pada kasus ini tidak dilakukan pengukuran MIP dengan alat sehingga latihan dilakukan sesuai dengan kemampuan pasien dan kekuatan pasien. Pada pasien dengan MG terkadang juga terjadi fluktuasi kekuatan otot yang disebabkan karena *fatigue*.

Pengukuran keberhasilan biasanya dengan mengukur MIP menggunakan *handheld manometer* dan pengukuran kapasitas vital paksa dan *peak inspiratory flow* menggunakan spirometer yang dihubungkan dengan *tracheostomy*. Selanjutnya pengukuran tersebut dilakukan setiap minggu.¹² Sayangnya pada kasus ini terdapat keterbatasan alat sehingga tidak dapat diukur *outcome* secara objektif.

Selain latihan IMT, terdapat beberapa latihan yang dapat dilakukan, seperti relaksasi dari otot interkostal, otot aksesori dan penggunaan otot diafragma secara maksimal.¹⁰ Beberapa studi merekomendasikan penguatan otot pernapasan inspirasi dan ekspirasi untuk menurunkan kelelahan otot diafragma dan abdomen sehingga dapat menurunkan frekuensi pernapasan melalui kekuatan *endurance* otot respirasi.¹⁷⁻²⁰ *Respiratory muscle endurance training* (RMET) dengan menggunakan metode *normocapnic hyperpnea* selama 2-3 kali per minggu selama 30 menit selama 3 bulan dapat meningkatkan ketahanan otot pernapasan pada satu studi.¹⁷ Latihan otot inspirasi dan otot ekspirasi dengan *Threshold Inspiratory Muscle Trainer* dengan durasi 30 menit selama 5 kali seminggu, dua kali sehari selama 8 minggu dapat meningkatkan tekanan maksimal inspirasi, tekanan maksimal ekspirasi pada satu studi *randomized controlled trial* (RCT).¹⁹

Pada pasien MG dengan kelemahan fungsi batuk (*peak expiratory cough flow* < 270 L/menit) akan rentan untuk memiliki komplikasi yang berhubungan dengan infeksi pernapasan. Latihan berupa *maneuver abdominal-thrust* atau *quad-cough maneuver* dapat dilakukan strategi untuk meningkatkan kemampuan batuk, dalam fase inspirasi atau ekspirasi atau keduanya. Pasien dengan kelemahan otot ekspirasi namun otot inspirasi yang masih baik, dapat dilakukan dengan. Manuver ini dilakukan dengan memberikan tekanan ke

bagian bawah abdomen yang dikoordinasikan bersama batuk volunter pasien.^{9,11,21}

Pada pasien dengan MG generalisata, pasien sering memiliki pola pernapasan “*myasthenic pattern*” dengan penurunan volume respirasi pada saat *maximal voluntary ventilation* dan penurunan ketahanan (*endurance*) dari otot pernapasan. Disfungsi otot respirasi juga dapat menurunkan kemampuan fisis pasien, dan mencetuskan obstruksi saluran pernapasan, *sleep apnea* atau bahkan kegagalan pernapasan yang merupakan gambaran dari krisis myasthenia.¹⁷ Pelatihan otot respirasi terbukti efektif sebagai manajemen kelemahan otot akibat *fatigue* atau kegagalan pernapasan. Kedua hal ini dapat membatasi performa pasien MG dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Manfaat dari latihan pernapasan tidak hanya berupa peningkatan kekuatan otot respirasi, *endurance* pernapasan dan performa fisis, namun juga penurunan dari beberapa komplikasi MG, seperti sesak.⁵

Latihan mobilisasi

Latihan mobilisasi yang dilakukan pasien adalah latihan *active-assisted ROM* (AAROM) yang merupakan latihan otot perifer. Pada latihan ROM pasif, terapis akan menggerakkan otot dan meregangkan otot sehingga mencegah atau mengoreksi kekakuan otot dan sendi sehingga mencegah terjadi kontraktur. Pada AAROM, dilakukan apabila pasien memiliki otot yang lemah sehingga perlu bantuan dari fisioterapis untuk menggerakkan otot.²³ Latihan ini merupakan salah satu bentuk latihan mobilitas yang bertujuan untuk: menjaga ROM sendi, menjaga panjang otot dan kekuatan otot dan menurunkan risiko tromboemboli pada pasien.²⁴

Pada pasien dengan durasi perawatan yang lama di ICU, terjadi inaktivitas berkepanjangan pada otot yang dapat menimbulkan disfungsi otot skeletal dan atrofi pada otot anti-gravitasi. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan mobilisasi awal. Mobilisasi awal dapat secara aman dilakukan dan memiliki banyak manfaat, seperti: dapat menjaga kekuatan otot, mengurangi kesulitan untuk *weaning* pada penggunaan ventilator, berkurangnya re-admisi di rumah sakit dan peningkatan status kesehatan secara umum.²⁴

Pada pasien ini, dilakukan program fisioterapi awal paska-operasi pada saat pasien di ICU. Berdasarkan studi kasus terdahulu pada dua kasus MG paska *thymectomy*, dilakukan juga fisioterapi awal paska-operasi dan dilakukan segera setelah pasien sadar dan di ekstubasi. Pasien melakukan program fisioterapi awal berupa latihan pernapasan 10–15 pernapasan selama 30 menit dan tidak ada komplikasi yang terjadi paska-operasi.²⁵ Pada pasien MG dengan rencana operasi, dapat disarankan untuk melakukan program rehabilitasi fisis dan pernapasan sebelum operasi (pre-operasi). Berdasarkan studi terdahulu, pasien yang melakukan rehabilitasi pre-operasi mengalami perbaikan kondisi

pada beberapa parameter, seperti skor *fatigue* MG, domain fisis pada SF-36 *quality of life*, 6 menit *walking test*, dan *forced vital capacity*. Secara keseluruhan rehabilitasi pre-operasi dapat menurunkan periode paska-operasi, menurunkan insidens morbiditas paska-operasi, penurunan angka masuk ruang pelayanan intensif dan penurunan lama admisi di rumah sakit.²⁶

Efek samping dari rehabilitasi medis pada pasien MG yang ditakuti terjadi adalah terjadinya kelahan (*fatigue*) atau penurunan kondisi yang cepat yang dipicu oleh latihan fisik.²⁷ Pada pasien ini, efek samping tersebut tidak terjadi selama dilaksanakan program rehabilitasi medik. Berdasarkan telaah sistematis, belum ada efek samping yang dikaitkan dari latihan fisis pada pasien MG.^{5,28}

Pada kasus ini, pasien akhirnya pulang sebagai pasien rawat jalan. Sebaiknya program rehabilitasi medik dilanjutkan sebagai program rawat jalan untuk memaksimalkan manfaat dari latihan rehabilitasi medik. Salah satu manfaat jangka panjang dari latihan fisik adalah menurunnya respon autoimun.⁵ Latihan otot inspirasi di rumah dengan latihan otot inspirasi, pernapasan diafragma dan pernapasan *pursed lip* juga dapat meningkatkan kekuatan otot respirasi, mobilitas dinding pernapasan, ketahanan dan pola respirasi pada penelitian *randomized controlled trial* (RCT) pasien MG.²⁹ Evaluasi kekuatan otot pada pasien sebaiknya dilakukan secara berkala. Alat pengukuran yang paling sering digunakan adalah kapasitas vital, yang merupakan pengukuran global dari kapasitas otot respirasi yang mencakup fungsi otot inspirasi dan ekspirasi. Pengukuran kapasitas *vital supine* dapat digunakan untuk menilai kelemahan otot diafragma.²²

SIMPULAN

Pada pasien MG, latihan fisis dalam bentuk program rehabilitasi medis terbukti memberikan manfaat jangka pendek dan jangka panjang, termasuk pada pasien MG paska operasi. Salah satu bentuk program latihan yang dapat dilakukan adalah mobilisasi dengan latihan ROM dan latihan otot pernapasan yang dapat dilakukan segera setelah pasien sadar. Program latihan pernapasan berupa latihan IMT terbukti sangat bermanfaat, terutama pada pasien perawatan intensif untuk mencegah kelemahan otot pernapasan dan melatih kapasitas pernapasan. Selain meningkatkan kapasitas fungsional pasien, dapat menurunkan durasi perawatan di ICU. Program latihan sebaiknya dilakukan dalam supervisi dokter rehabilitasi medik dan dirancang sesuai dengan kebutuhan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 May 1;36(2):253–60.

2. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):113–24.
3. Naumes J, Hafer Macko C. Exercise and Myasthenia Gravis: A Review of the Literature to Promote Safety, Engagement and Functioning. *Int J Neurorehabilitation*. 2016;3(3).
4. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, *et al*. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2021 Jan;96(3):114 LP–122.
5. Corrado B, Giardulli B, Costa M. Evidence-based practice in rehabilitation of myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020;5(4).
6. Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. Betterle C, editor. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680.
7. Kwiatkowska K, Lamtych M, Kubiak K, Badiuk N. Physiotherapy in myasthenia gravis. *J Educ Heal Sport*. 2018;8(12):1027–38.
8. O'Connor L, Westerberg E, Punga AR. Myasthenia gravis and physical exercise: a novel paradigm. *Front Neurol*. 2020;11:675.
9. Bach JR. Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular disease. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(4):519–38.
10. Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis—Opinions and a Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020;11(July):1–16.
11. Voulgaris A, Antoniadou M, Agrafiotis M, Steiropoulos P. Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review. Dal Negro RW, editor. *Pulm Med*. 2019;2019:2734054.
12. Van Hollebeke M, Poddighe D, Clerckx B, Muller J, Hermans G, Gosselink R, *et al*. High-Intensity Inspiratory Muscle Training Improves Scalene and Sternocleidomastoid Muscle Oxygenation Parameters in Patients With Weaning Difficulties: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 13, *Frontiers in Physiology*. 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2022.786575>
13. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, Bertoni M, Dres M, Bissett B, *et al*. Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(6):735–44.
14. Bissett BM, Leditschke IA, Neeman T, Boots R, Paratz J. Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: a randomised trial. *Thorax*. 2016;71(9):812 LP–819.
15. Bissett B, Leditschke IA, Green M, Marzano V, Collins S, Van Haren F. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Aust Crit Care*. 2019;32(3):249–55.
16. Evans JA, Whitelaw WA. The Assessment of Maximal Respiratory Mouth Pressures In Adults. *Respir Care*. 2009;54(10):1348–59.
17. Rassler B, Marx G, Hallebach S, Kalischewski P, Baumann I. Long-term respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis: First results after four months of training. *Autoimmune Dis*. 2011;1(1).
18. Freitag S, Hallebach S, Baumann I, Kalischewski P, Rassler B. Effects of long-term respiratory muscle endurance training on respiratory and functional outcomes in patients with Myasthenia gravis. *Respir Med*. 2018;144:7–15.
19. Aslan GK, Nilgun Gurses H, Issever H, Kiyani E. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(6):573–81.
20. Sklar MC, Dres M, Fan E, Rubinfeld GD, Scales DC, Herridge MS, *et al*. Association of low baseline diaphragm muscle mass with prolonged mechanical ventilation and mortality among critically ill adults. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 19;3(2):e1921520–e1921520.
21. Boitano LJ. Management of Airway Clearance in Neuromuscular Disease Introduction Cough Physiology and Mechanics Pathophysiology of Neuromuscular Impaired Cough Evaluation of Cough Impairment Indications for Cough-Augmentation Therapy Cough-Augmentation Therapies Manu. *Respir Care*. 2006;51(8):913–22.
22. Benditt JO. Respiratory Care of Patients With Neuromuscular Disease. *Respir Care*. 2019;64(6):679–88.
23. Choong K, Canci F, Clark H, Hopkins R, Kudchadkar S, Lati J, *et al*. Practice recommendations for early mobilization in critically ill children. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;07(01):014–26.
24. Ambrosino N, Venturelli E, Vaghegini G, Clini E. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J*. 2012;39(2):487–92.
25. Polastri M, Stella F, Lambertini M, Trani W, Ghetti A, Dell'Amore A. Physiotherapy immediately after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Ann Ital cHIR*. 2017;88(2):105–9.
26. Ambrogi V, Mineo TC. Benefits of Comprehensive Rehabilitation Therapy in Thymectomy for Myasthenia Gravis: A Propensity Score Matching Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(2):77–83.
27. Aboussouan LS. Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis*. 2009;6(4):231–49.
28. Cup EH, Pieterse AJ, ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT, *et al*. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients With neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(11):1452–64.
29. Fregonezi GA de F, Resqueti VR, Güell R, Pradas J, Casan P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest*. 2005;128(3):1524–30.



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

p-ISSN: 2301-4369

e-ISSN: 2685-7898



9 772301 436000



9 772685 789006