

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR F2-ISOPROSTAN PLASMA SETELAH
PEMBERIAN VITAMIN C PADA PENDERITA
TONSILITIS KRONIS**

**THE ANALYSIS OF F2-ISOPROSTANE PLASMA CONTENT
AFTER VITAMIN C ADMINISTRATION ON CHRONIC
TONSILLITIS PATIENTS**

MAGDALENA OCTAVIA SIDABUTAR



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019



Optimization Software:
www.balesio.com

**ANALISIS KADAR F2-ISOPROSTAN PLASMA SETELAH
PEMBERIAN VITAMIN C PADA PENDERITA
TONSILITIS KRONIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

MAGDALENA OCTAVIA SIDABUTAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK-
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2019



KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR F2-ISOPROSTAN PLASMA SETELAH PEMBERIAN VITAMIN C PADA PENDERITA TONSILITIS KRONIS

Disusun dan diajukan oleh :

MAGDALENA OCTAVIA SIDABUTAR

Nomor Pokok : C103215105

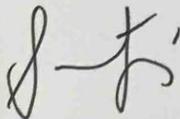
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 26 April 2019

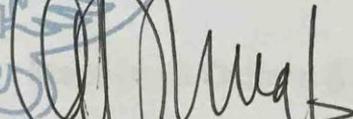
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,



Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K)
Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Ulend Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
199802 2 001

Dekan,
a.n. Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
Nip. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Magdalena Octavia Sidabutar
NIM : C103215105
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-KL

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 April 2019

Yang menyatakan

Magdalena Octavia Sidabutar



PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus, karena atas berkat-Nya karya akhir ini dapat diselesaikan sebagai syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari banyak hambatan dan tantangan yang dihadapi dalam penyusunan karya akhir ini namun atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan oleh para pembimbing yaitu Prof.Dr.dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K) FICS, dan Dr.dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes, sehingga tahap penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian, dan penyusunan hasil penelitian hingga penulisan karya akhir ini dapat terlaksana. Terima kasih pula kami sampaikan kepada penguji kami Prof.Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K), dan dr. Aminuddin, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS dan dr. Fitriani Mangerangi, Sp.PK(K).

Terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepada : Prof.dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof.dr. H. Abdul Kadir, PhD, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS, Alm.dr. Freddy G.Kuhuwael, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS, Dr. dr. M. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L(K),FICS, Dr. dr. Nani I. Djufri, Sp.T.H.T.K.L(K),FICS, Dr. dr. Nova AL Pieter, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Mahdi Umar Sp.THT-KL, Dr. Dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.K.L, dr. Amira T Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dr. Khaeruddin, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes, yang telah membimbing penulis selama pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.



Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik penulis selama mengikuti pendidikan integrasi.
3. Seluruh teman sejawat peserta Pendidikan Dokter Spesialis di bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala bantuan dan kerjasama yang terjalin selama ini. Secara khusus kami menghaturkan terima kasih kepada dr. Asmawati, dr. Ratih Finisanty, dan dr. Yanneca yang sudah secara langsung membantu pelaksanaan penelitian ini. Juga kepada teman-teman angkatan kami dr. Deti Fitria, dr. Restu Isnayah, dr. Wilda Heike Lokey, dan dr. Amelia Dian Utami atas kerjasama dan bantuannya selama ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Mitra Husada Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSP UNHAS, RS. Faisal Makassar.
5. Hayati Pide, ST dan Nurlaela Burhanuddin atas segala bantuan administrasi kami selama pendidikan.
6. dr. Ervina Mariani, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes dan seluruh staf puskesmas Kassi-Kassi atas kerjasama dan bantuannya selama ini.
7. Kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu dan telah membantu kami selama mengikuti pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.



terima kasih kepada para teman sejawat Residen T.H.T.K.L atas dorongan moril selama pendidikan, khususnya dalam proposal, pelaksanaan penelitian, dan penulisan laporan hasil

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang besar kepada orangtua kami tercinta ayahanda Stephanus Sidabutar dan ibunda Siti Sihaloho, bapak mertua Drs. Mochtar Simanjuntak dan Ibu mertua Rosmaida Siagian, kakakku Jeff Moelia Sidabutar dan adik-adikku Theresia I. Riris Sidabutar, AC. Putri Sidabutar, dan Prima Tondi Sidabutar dan seluruh keluarga besar atas doa dan dukungannya baik moril maupun materil yang tak ternilai selama penulis menjalani proses pendidikan.

Terima kasih kepada suami tercinta Ferdinand Haposan Simanjuntak serta buah hati kami Nicholas Alvaro Simanjuntak dan Michelle Angelica Simanjuntak atas dukungan dan semangat yang diberikan selama menjalani proses pendidikan.

Terima kasih pula penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat penulis sebutkan satu demi satu, semoga Tuhan Yang Maha Esa membalaskan kebaikan yang telah diberikan selama pendidikan, penelitian, hingga penyelesaian karya akhir ini.

Makassar, April 2019

Magdalena Octavia Sidabutar



ABSTRAK

MAGDALENA OCTAVIA SIDABUTAR. *Analisis Kadar F2-Isoprostan Plasma Setelah Pemberian Vitamin C pada Penderita Tonsilitis Kronis (dibimbing oleh Sutji Pratiwi Rahardjo, Abdul Qadar Punagi, dan Ilhamjaya Patellongi).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar *F2-isoprostan* pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dan tanpa risiko OSAS sebelum dan sesudah pemberian terapi vitamin C.

Penelitian ini dilakukan melalui uji klinik terhadap empat puluh orang pasien. Dilakukan pemeriksaan kadar *F2-isoprostan* plasma pada penderita tonsillitis kronis dengan tanpa risiko OSAS menggunakan teknik pemeriksaan ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan secara tidak signifikan kadar *F2-isoprostan* plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS setelah pemberian vitamin C dan tidak terdapat perbedaan secara bermakna penurunan kadar *F2-isoprostan* plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS setelah pemberian vitamin C, terutama pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS.

Kata kunci: tonsilitis kronis, OSAS, *F2-isoprostan*, vitamin C



ABSTRACT

MAGDALENA OCTAVIA SIDABUTAR. *The Analysis of F2-Isoprostan Plasma Content after Vitamin C Administration on Chronic Tonsillitis Patients* (supervised by Sutji Pratiwi Rahardjo, Abdul Qadar Punagi and Ilhamjaya Patellongi).

The research aimed at investigating F1-Isoprostan content on the chronic tonsillitis patients with and without OSAS risks before and after vitamin C therapy administration.

The research was conducted using the clinical experiment on 40 patients. The examination of F2-Isoprostan plasma content was conducted on the chronic tonsillitis patients with and without OSAS risks using ELISA examination technique.

The research result indicates that there is the insignificant decrease of F2-Isoprostan plasma content on the chronic tonsillitis patients with and without OSAS risks after vitamin C administration, and there is no significant difference of the decrease of F2-Isoprostan plasma content on the chronic tonsillitis patients with OSAS risk after vitamin C administration primarily on the chronic tonsillitis patients without OSAS risk.

Key words: Chronical tonsillitis, OSAS, F2-Isoprostan, vitamin C.



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---------------------------------|---------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGANTAR..... | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS..... | iv |
| PRAKATA..... | v |
| ABSTRAK..... | viii |
| ABSTRACT..... | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| DAFTAR SINGKATAN | xvi |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 7 |
| C. Tujuan penelitian | 7 |
| D. Hipotesis | 8 |
| E. Manfaat penelitian | 8 |
| F. TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| Anatomi Tonsil | 9 |
| Histologi Tonsil | 11 |



| | |
|--|-----------|
| C. Etiologi dan Patogenesis Tonsilitis Kronis..... | 12 |
| D. Obstructive Sleep Apneu Syndrome | 14 |
| E. Epidemiologi OSA | 16 |
| F. Manifestasi Klinis OSA | 16 |
| G. Diagnosis OSAS | 17 |
| H. Stress Oksidatif | 19 |
| I. Radikal Bebas | 21 |
| J. F2-Isoprostan..... | 26 |
| K. Vitamin C | 30 |
| L. Kerangka Teori | 34 |
| M. Kerangka Konsep | 35 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 36 |
| A. Desain Penelitian | 36 |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian | 36 |
| C. Populasi Penelitian | 36 |
| D. Sampel Penelitian dan Cara pengambilan Sampel | 36 |
| E. Kriteria Subyek Penelitian | 37 |
| F. Izin Penelitian dan Ethical Clearance | 38 |
| G. Bahan dan Cara Penelitian | 38 |
| H. Variabel Penelitian | 43 |
| I. Definisi Operasional | 43 |
| J. Metode Analisis..... | 44 |
| Alur Penelitian | 45 |
| HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 46 |
| Hasil Penelitian | 46 |



| | |
|----------------------------------|----|
| B. Pembahasan | 51 |
| C. Keterbatasan Penelitian | 58 |
| BAB V. PENUTUP | 59 |
| A. Kesimpulan | 59 |
| B. Saran | 59 |
| DAFTAR PUSTAKA | 60 |
| LAMPIRAN | |



DAFTAR TABEL

| Nomor | Halaman |
|---|----------------|
| 1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, BMI, ukuran tonsil, dan skor Berlin | 47 |
| 2. Penurunan F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS | 48 |
| 3. Penurunan F2- Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS | 49 |
| 4. Perbandingan penurunan kadar F2-Isoprostan antara penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS | 49 |



DAFTAR GAMBAR

| GAMBAR | Halaman |
|--|----------------|
| 1. Obstruksi jalan napas pada pasien OSA | 15 |
| 2. Skema stres oksidatif | 25 |
| 3. Struktur F2-Isoprostan | 27 |
| 4. Struktur vitamin C | 33 |



DAFTAR LAMPIRAN

1. Keterangan rekomendasi etik (*Ethical Clearance*)
2. Kuisisioner Berlin
3. Dokumentasi penelitian
4. Tabel hasil penelitian

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| OSAS | : Obstructive Sleep Apnea Syndrome |
| REM | : Rapid eye movement |
| NREM | : non rapid eye movement |
| FTP | : Friedman Tongue Position |
| DNA | : Deoksiribonukleat Acid |
| RNA | : Ribonukleat Acid |
| MDA | : Malondialdehyde |
| PUFA | : Poly Unsaturated Fatty Acid |
| DPPH | : 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil |
| ATE | : Adenotonsilektomi |
| ESS | : Epworth Sleepiness Scale |
| IMT | : Index Massa Tubuh |
| AI | : Apnea Index |
| AHI | : Apnea-Hypopnea Index |
| EEG | : Elektro Ensefalografi |
| EKG | : Elektro Kardiografi |
| ROS | : Reaktif Oksigen Space |
| O ₂ | : Oksigen |
| F ₂ -Isops | : F ₂ -Isoprostan |
| OH- | : Radikal Hidroksi |
| L- | : Radikal lemak |
| OH- | : Hydroxynoneal |
| CH ₄ | : etana |
| C ₅ H ₁₂ | : Pentana |



EDTA : Ethylenediaminetetraacetic

RDA : Recommended Dietary Allowances



Optimization Software:
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Tonsilitis kronis merupakan penyakit yang paling sering terjadi dari seluruh radang tenggorok yang berulang. Berdasarkan data rekam medis tahun 2010 di RSUP dr. M. Djamil padang bagian THT-KL sub bagian laring faring ditemukan tonsilitis sebanyak 465 dari 1110 kunjungan di poliklinik sub bagian laring faring dan menjalani tonsilektomi sebanyak 163 kasus (Sakka Indo et al 2010, dikutip dari Sanpardi et al, 2015), sedangkan jumlah kunjungan baru penderita tonsilitis kronik di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2013-Juli 2018 sebanyak 320 orang (Rekam Medik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, 2018).

Tonsilitis kronis merupakan salah satu penyakit yang paling sering terjadi dari seluruh penyakit di bidang telinga, hidung dan tenggorok (THT). Penelitian yang dilakukan oleh Khan dkk di rumah sakit Khyber, Pakistan tahun 2011-2012 tentang distribusi penyakit THT dan didapatkan 8980 orang menderita tonsilitis kronis sebanyak 27,37%. Dalam penelitian ini tonsilitis kronis berada di urutan teratas dari insiden penyakit THT lainnya (Khan et al, 2013, Praselia AR, 2019). Sedangkan pada penelitian yang

oleh Alfrida (2009) di Makassar, ditemukan penderita tonsilitis terbanyak juga pada usia sekolah 5-15 tahun sebanyak 61,4%.



Tonsilitis kronis dengan atau tanpa hipertrofi adenoid merupakan penyakit yang sangat sering terjadi pada anak-anak. Serangan berulang dapat menyebabkan sakit tenggorok, demam, disfagia dan malaise. Tonsilitis kronis adalah salah satu penyebab tersering *Obstruktif Sleep Apnea Syndrome (OSAS)* pada anak-anak dan dapat berdampak negatif terhadap kualitas tidur (Yilmaz, 2004).

OSAS adalah suatu sindrom obstruksi total atau parsial jalan napas yang menyebabkan gangguan fisiologi bermakna dengan dampak klinis bervariasi. Beberapa keadaan dapat merupakan faktor risiko OSAS seperti hipertrofi adenoid, tonsilitis, obesitas, disproporsi sefalometri, dan kelainan hidung (Supriyanto B, Deviani R. 2005).

OSAS adalah penghentian paksa pernapasan selama tidur minimal selama 10 detik, dengan pengurangan jumlah oksigen dalam darah karena penyumbatan saluran pernapasan bagian atas. Hal ini ditandai dengan terjadinya hipopnea, di mana respirasi berkurang lebih dari 50% setidaknya 5 kali per jam. perubahan metabolisme ini memicu stres oksidatif dan peradangan sistemik yang kemudian menyebabkan pelepasan spesies oksigen reaktif, enzim antioksidan dan indikator inflamasi (Turan H, 2016).

Istilah OSAS dipakai pada sindrom obstruksi total atau parsial jalan napas yang menyebabkan gangguan fisiologis yang bermakna dengan

klinis yang bervariasi. Sleep apnea sebagai episode apnea k 30 kali atau lebih dalam 8 jam, lamanya paling sedikit 10 detik



dan terjadi baik selama fase tidur *rapid eye movement* (REM) dan *non rapid eye movement* (NREM). (Supriyanto B, Deviani R. 2005)

Secara epidemiologi, OSAS lebih sering terjadi pada orang dewasa daripada anak-anak. Kejadian OSAS terjadi pada anak semua umur, termasuk neonatus. Insiden tertinggi antara umur 3-6 tahun, oleh karena pada usia ini sering terjadi hipertrofi tonsil dan adenoid. Pada anak, kejadian OSAS tidak berhubungan dengan jenis kelamin, sedangkan pada dewasa lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan yaitu sekitar 8:1 (Ali NJ, 1993).

Cara definitif untuk menegakkan diagnosis OSAS dengan pemeriksaan polisomnografi pada saat tidur. Mengingat bahwa polisomnografi memerlukan waktu dan biaya cukup mahal, yang belum tentu tersedia di fasilitas kesehatan, maka diperlukan suatu metode lain. Pada beberapa negara, bila tidak tersedia polisomnografi dapat digunakan parameter lain seperti kuesioner Berlin, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) sebagai parameter pengganti diagnosis OSA. (Auckley D, 2007)

Mengingat dampak negatif OSA yang begitu besar, deteksi adanya OSA seyogyanya dapat dilakukan dengan baik oleh dokter. Polisomnografi (PSG) sebagai baku emas diagnosis OSA memiliki keterbatasan karena dinilai mahal dan cukup menyita waktu. Beberapa pakar seperti Patil et al. (2007) dan Pouliot et al. (1997) mengusulkan

er untuk deteksi OSA. Kuesioner merupakan alat skrining yang
na dan praktis dalam mendeteksi adanya OSA. Kuesioner yang



valid diharapkan dapat mengurangi pemeriksaan PSG yang tidak perlu, yaitu pemeriksaan pada individu dengan risiko rendah menderita OSA (Sutikno B, 2009). Di India telah dilakukan penelitian yang menguji validitas kuesioner Berlin untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko terkena OSA, kuesioner ini dinilai lebih mudah digunakan dan lebih akurat, karena dengan kuesioner ini dapat dibedakan orang-orang yang berisiko tinggi dan berisiko rendah terkena OSA, dan juga *internal reliability*-nya baik karena jawaban dari tiap kuesioner dinilai per kategori (Sharma S.K., et al., 2006).

OSAS dikarakterisasi oleh adanya periode kolaps saluran napas atas berulang yang menimbulkan terjadinya siklus hipoksia/reoksigenasi dan menyebabkan peningkatan pembentukan spesies oksigen oleh stres oksidatif. Radikal bebas oksigen yang terbentuk akan mengkatalis peroksidasi lipid yang akan menghasilkan isoprostan. Carpagnano dkk (2002) telah melaporkan bahwa isoprostan dalam darah perifer dan kondensat hembusan napas pada penderita OSAS mengalami peningkatan.

Radikal bebas yang terlibat dalam berbagai kondisi patologis termasuk tonsilitis kronis. Peroksidasi lipid merupakan indikator utama radikal bebas terkait cedera membran sel (Cvetkovic, 2009). Radikal bebas termasuk *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan peroksidasi lipid

terbentuk selama tonsilitis kronik dapat meningkat, sehingga
dapat menyebabkan kerusakan sel dan cedera jaringan, termasuk dapat



merusak membran lipid leukosit, sehingga permeabilitas meningkat dan menurunkan fungsi imunitas leukosit, dapat juga merusak DNA, sehingga menurunkan sintesis dan kapasitas reproduktivitas leukosit. Tubuh membentuk antioksidan sebagai pertahanan tubuh terhadap oksidan untuk mencegah terjadinya kerusakan sel. Kadar antioksidan yang rendah menyebabkan seringnya infeksi pada tonsil (Mohamed AG, 2012).

Ketika radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan sel, maka proses peroksidasi lipid terjadi. Peroksidasi lipid menghasilkan transformasi hidroperoksida lipid menjadi aldehida dan senyawa karbonil lainnya. Sleep apnea menunjukkan adanya tingkat stres oksidatif yang tinggi dan penurunan aktivitas enzim antioksidan. Peningkatan stres oksidatif juga telah diamati pada pasien sleep apnea (Turan H, 2006).

Ada beberapa penanda dari stres oksidatif tersedia, tetapi sebagian besar bernilai terbatas karena tidak memiliki sensitivitas atau spesifisitas atau memerlukan metode invasif. Isoprostan adalah zat mirip prostaglandin (PG) yang diproduksi in vivo secara independen dari enzim siklooksigenase (COX), terutama oleh peroksidasi asam arakidonat yang diinduksi oleh radikal bebas (Montuschi P et al, 2004).

Terbentuknya radikal bebas tidak akan menyebabkan kerusakan atau mengganggu proses fisiologis tubuh apabila sistem proteksi enzimatik dalam sel (free radical scavenger) dan sistem proteksi non-

enzimatik (antioksidan) cukup untuk menghambat terjadinya reaksi radikal bebas. Sistem proteksi non-enzimatik dapat mendetoksifikasi radikal bebas yang terbentuk. Sistem



proteksi non enzimatis terhadap radikal bebas salah satunya adalah vitamin C. Vitamin C bertindak sebagai antioksidan dengan cara menyumbangkan atom hidrogennya ke radikal bebas. Penelitian yang dilakukan oleh Block dkk (2008) bahwa dosis vitamin C yang diberikan 1000 mg per hari selama dua bulan, dapat menurunkan kadar F2-Isoprostan plasma pada perokok yang overweight, pasien bukan perokok dan pasien sehat bukan perokok (Milne, 2011). Sementara penelitian yang dilakukan oleh Moreno dkk (2004) dengan pemberian *orange juice* yang kaya akan vitamin C dapat menurunkan kadar dapat menurunkan kadar F2-isoprostan plasma pada orang sehat pada hari ke 14.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang analisis kadar F2-Isoprostan plasma setelah pemberian vitamin C pada penderita tonsilitis kronis, dengan asumsi bahwa penurunan kadar F2-Isoprostan plasma sesudah pemberian vitamin C lebih besar pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dibandingkan tanpa OSAS.

Penelitian kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis setelah pemberian vitamin C belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya di kota Makassar, sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian dengan judul:

**“ANALISIS KADAR F2-ISOPROSTAN PLASMA SETELAH PEMBERIAN
VITAMIN C PADA PENDERITA TONSILITIS KRONIS”**



B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

Apakah terdapat penurunan kadar F2-Isoprostan plasma penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS sebelum dan sesudah pemberian terapi vitamin C?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahuinya kadar F2-Isoprostan plasma penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS sebelum dan sesudah pemberian terapi vitamin C

2. Tujuan khusus

- a. Diketahuinya besar penurunan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS sesudah pemberian vitamin C.
- b. Diketahuinya besar penurunan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS sesudah pemberian vitamin C.
- c. Diketahui perbedaan besar penurunan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS.



D. Hipotesis

Penurunan kadar F2-Isoprostan plasma sesudah pemberian vitamin C lebih besar pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dibandingkan tanpa OSAS.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar F2-Isoprostan sebagai marker radikal bebas pada penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS, sebagai bahan pengembangan ilmu kedokteran khususnya di bidang Telinga Hidung Tenggorok.
2. Dalam bidang pelayanan, diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan petunjuk penatalaksanaan dini pemberian vitamin C terhadap penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko *Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)*.
3. Mengetahui manfaat pemberian terapi vitamin C pada penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS, untuk meminimalisir kadar radikal bebas yang terjadi.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Tonsil

Tonsil merupakan organ limfoepitelial, di mana struktur jaringan ini mirip dengan kelenjar limfe, namun kurang memiliki pembuluh limfatik aferen. Tonsil diberi nama sesuai dengan lokasinya, yaitu sepasang tonsil palatine, tonsil faringeal (adenoid) dan tonsil lingualis pada dasar lidah, terdapat pula tambahan kondensasi kecil dari jaringan limfoepitelial yang ditemukan pada resesus faringeal dan di dalam lateral band (plika tubofaringeal) pada dinding posterior orofaring dan nasofaring, yang dikenal dengan Cincin Waldeyer (Waldeyer's Ring). Cincin jaringan limfoid ini ditemukan pada pintu masuk traktus aerodigestivus atas. Tonsil dan adenoid dikenal sebagai pertahanan tubuh paling pertama untuk melindungi saluran napas bawah dan traktus gastrointestinal (Bailey, 2006).

Secara makroskopik, tonsil terdiri dari 3 komponen yaitu jaringan ikat, folikel germinativum (merupakan sel limfoid), dan jaringan interfolikel (Bailey BJ, 2006).

Tonsila palatine terdapat sepasang, umumnya berbentuk oval berlokasi di dinding lateral orofaring antara pilar anterior dan posterior,

kus palatoglosus dan palatofaringeus. Ukuran tonsil biasanya lebih besar daripada ukuran tonsil yang tampak di permukaan, ini



disebabkan sebagian tonsil dapat membesar ke atas ke arah palatum molle, ke bawah ke arah dasar lidah, ke anterior ke arah arkus palatoglossus (Bailey BJ, 2006, Dhingra PL, 2007).

Kutub atas dari tonsil meluas ke palatum molle. Permukaan medialnya ditutupi oleh plika semilunar, terletak antara pilar anterior dan posterior yang membentuk sebuah ruang potensial disebut fossa supratonsilar. Kutub atau tonsil diperdarahi oleh a. faringea asenden dan a. palatine desenden. Kutub bawah tonsil melekat pada lidah. Sebuah plika triangular dari membran mukosa terbentang dari pilar anterior ke bagian anteroinferior tonsil membentuk sebuah ruang yang disebut sulkus tonsillolingual yang bisa menjadi tempat awal sebuah keganasan. Kutub bawah tonsil diperdarahi oleh a. lingualis dorsalis dan bagian posterior oleh a. palatina asenden, di antara kedua daerah tersebut diperdarahi oleh a. tonsilaris. Alas tonsil dibentuk oleh otot konstriktor superior dan otot stiloglossus. Di luar dari muskulus konstriktor superior, tonsil berhubungan dengan arteri fasialis, kelenjar air liur sub mandibular, muskulus digastrikus venter posterior, otot pterygoid medial, dan sudut mandibula (Ballenger JJ, 1994, Dhingra PL, 2007).

Vaskularisasi, sistem Limfatik dan Persarafan Tonsil

Tonsil mendapat suplai darah dari cabang-cabang arteri karotis eksterna yaitu sebagai berikut:



. fasialis dengan cabangnya a. tonsilaris, yang merupakan pembuluh darah utama dan a. palatine asenden.

2. A. maksilaris dengan cabangnya a. palatine desenden
3. A. lingualis dengan cabangnya a. lingualis dorsalis
4. A. faringea asenden

Drainase vena-vena tonsil ke dalam vena paratonsil yang selanjutnya ke vena fasialis komunis dan pleksus veno faring.

Drainase limfatik dari tonsil menuju ke limfonodi servikalis anterior superior (nodus jugulodigastrik) yang berada di bawah angulus mandibular.

Persarafan tonsil dari nervus trieminus (n. V) dan nervus glossofaringeus (n. IX) untuk sensoris (Dhingra PL, 2007).

B. Histologi Tonsil

Tonsil dibentuk oleh:

1. Epitel permukaan yang merupakan lanjutan epitel orofaring yaitu epitel berlapis gepeng.
2. Kripte.

Kripte merupakan saluran-saluran buntu yang dilapisi oleh epitel yang lebih tipis, sehingga dinding kripte bersifat semipermeabel yang memungkinkan masuknya antigen ke dalam jaringan limfoid, juga keluarnya sel-sel limfosit ke dalam lumen kripte dan secretory antibody yaitu Ig A yang dapat bereaksi dengan kuman pathogen

yang ada dalam rongga mulut.

Jaringan Limfoid



Di bawah epitel sepanjang lubang kripte terdapat susunan nodulus limfatikus yang tertanam di atas jaringan ikat dan jaringan limfoid yang difus (Dhingra PL, 2007)

C. Etiologi dan Patogenesis Tonsilitis Kronis

Patogenesis infeksi dan inflamasi pada tonsil dan adenoid dipengaruhi oleh lokasi tonsil yang letaknya di orofaring, nasofaring dan dasar lidah membentuk suatu cincin pertahanan imunitas (*Waldeyer's ring*). Organ ini akan memproses antigen virus, bakteri dan mikroorganisme lain, sehingga mudah terkena infeksi dan pada akhirnya dapat menjadi fokus infeksi. Infeksi virus yang diikuti infeksi bakteri sekunder mungkin merupakan salah satu mekanisme dari infeksi akut menjadi infeksi kronis, tetapi hal ini juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, pejamu, alergi dan penggunaan antibiotik yang luas dan gizi.

Inflamasi dan hilangnya integritas epitel kripte akibat kriptetis kronik dan obstruksi kripte menyebabkan stasis debris kripte dan antigen yang menetap. Proses radang berulang mengakibatkan epitel mukosa dan jaringan limfoid diganti oleh jaringan parut yang mengalami pengerutan sehingga kripte melebar. Bila proses berjalan terus menimbulkan perlekatan dengan jaringan di sekitar fossa tonsilaris. Secara klinik kripte tampak diisi oleh detritus. Walaupun tonsil berada di orofaring, tetapi bisa

meluas ke nasofaring yang mengakibatkan insufisiensi



velofaringeal atau obstruksi nasal yang bisa menyebabkan OSA. Etiologi tonsilitis kronis: (Dhingra PL, 2007)

- a. Infeksi virus dan infeksi sekunder bakteri
- b. Komplikasi tonsilitis akut
- c. Infeksi subklinis tanpa serangan akut
- d. Faktor predisposisi adalah infeksi kronis pada sinus dan gigi, rangsangan menahun beberapa jenis akanan, rokok, higiene mulut yang buruk, pengaruh cuaca, kelelahan fisik dan pengobatan tonsilitis akut yang tidak adekuat, serta penggunaan antibiotik secara luas, dan faktor lingkungan.

Pathogenesis dari infeksi atau inflamasi tonsil berdasarkan pada lokasi anatomi, serta fungsinya sebagai organ imunitas, mengelola material infeksius dan antigen lainnya, secara paradoks, menjadi fokus infeksi atau inflamasi. Infeksi berulang dapat menyebabkan perubahan struktur secara permanen dengan adanya jaringan parut. Bakteri yang bertumbuh pada debris seluler pada kripte dengan gangguan drainage bisa menyebabkan tonsillitis kronis. (Baily BJ, 2006)

Adapun gejala tonsillitis kronis dapat terjadi episode berulang dari nyeri, namun dapat pula asimptomatik. Gejala yang paling dikeluhkan berupa letargi, nafsu makan mnurun, rasa tidak nyaman di mulut, mulut berbau (halitosis), oleh karena adanya pus di dalam kripte, serangan

dari nyeri tenggorok, iritasi kronis tenggorok disertai batuk, suara



menjadi berat, kesulitan menelan, rasa tercekik di malam hari (Dhingra PL, 2007).

D. Obstructive Sleep Apnea Syndrome

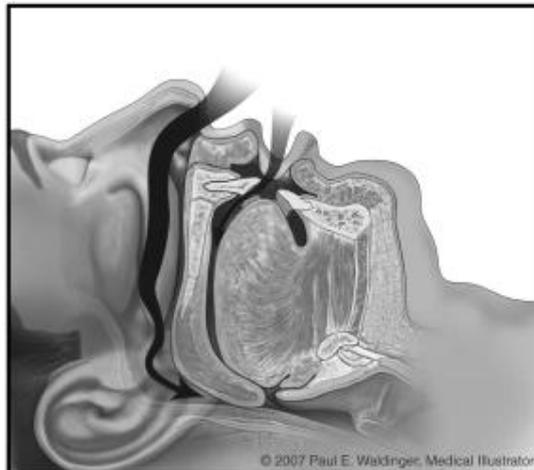
Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) adalah kelainan yang merupakan bagian dari *sleep disorder breathing syndrome* yang kompleks. Sebenarnya gejala OSAS sering terjadi, namun sulit untuk dideteksi. OSAS adalah suatu keadaan di mana terjadinya obstruksi jalan napas atas secara periodik selama tidur yang menyebabkan napas berhenti secara intermiten, baik komplet (apnea) atau parsial (hipopnea). Diagnosis OSAS ditegakkan jika jumlah frekuensi penurunan aliran udara yang berhubungan dengan kolapsnya saluran napas atau *apnea-hipopnea index (AHI)*, lebih dari 5 kali dalam 1 jam tidur. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya periode *arousal* (terbangun atau gelisah dalam tidurnya) dan tidur kembali (Cahyono A, Hermani B, 2011).

Obstruksi saluran napas daerah faring akibat pendorongan lidah dan palatum ke belakang yang dapat menyebabkan oklusi nasofaring dan orofaring, bisa menyebabkan terhentinya aliran udara, meskipun pernapasan masih berlangsung pada saat tidur. Hal ini menyebabkan apnea, asfiksia sampai periode *arousal* (Cahyono A, Hermani B, 2011).



ukuran lumen faring yang dibentuk oleh otot dilator faring (m. palatopharyngeus, m. palatoglossus, m. palatophaaryngeus, m. palatopharyngeus, m. tensor veli palatini, m. genioglossus, m. genioglossus, m. genioglossus, dan

m. sternohioid) yang berfungsi menjaga keseimbangan tekanan faring pada saat terjadinya tekanan negatif intratorakal akibat kontraksi diafragma. Kelainan fungsi kontrol neuromuskular pada otot dilator faring berperan terhadap kolapsnya saluran napas. Defek kontrol ventilasi di otak menyebabkan kegagalan atau terlambatnya refleks otot dilator faring, saat pasien mengalami periode apnea-hipopnea (Cahyono A, Hermani B, 2011).



Gambar 1. Obstruksi jalan napas pada pasien OSA (Madani M, 2007)

Pada OSAS, ketika terjadi kolaps pada saluran napas atas sedangkan aktivitas otot dilator faring lemah, tubuh akan mengkompensasi dengan terbangunnya pasien sehingga aktivitas otot dilator faring dapat meningkat dan jalan napas dapat terbuka kembali.

periode tidur-bangun secara berulang dalam waktu yang singkat
fragmentasi tidur memicu timbulnya EDS (*Excessive daytime*



Sleepiness) (Sasongko PV, 2016).

E. Epidemiologi OSA

Pada usia 30-35 tahun 20% laki-laki dan 5% dari perempuan akan mendengkur, sedangkan pada usia 60 tahun prevalensinya meningkat menjadi 60% pada laki-laki dan 40% pada perempuan. Orang yang memiliki berat badan di atas normal memiliki peluang tiga kali lebih besar untuk mendengkur dibandingkan dengan orang yang memiliki berat badan normal (Fairbanks, 2003). Prevalensi OSAS pada anak-anak sekitar 3% dengan frekuensi tertinggi pada usia 2-5 tahun. Penyebab utama *Obstructive Sleep Apnea*/OSA pada anak-anak adalah hipertrofi tonsil dan adenoid. Frekuensi OSAS mencapai puncaknya pada dekade ke 5 dan dekade ke 6, menurun pada usia di atas 60-an. Tetapi secara umum frekuensi OSA meningkat sesuai dengan penambahan usia (Saragih, 2007).

F. Manifestasi Klinis OSA

OSAS sering tidak terdeteksi karena terjadi pada saat pasien tertidur. Dapat dikelompokkan menjadi gejala malam dan gejala siang hari. Gejala utama OSAS adalah *daytime hypersomnolence*. Gejala ini tidak dapat dinilai secara kuantitatif disebabkan pasien sering sulit membedakan rasa mengantuk dengan kelelahan. Hampir 30% pria dan

wanita dewasa dengan nilai AHI > 5x/jam mengeluh tidak segar saat bangun (Welch KC, et al. 2008, Madani M., 2007).



Manifestasi klinis yang terbanyak adalah kesulitan bernafas pada saat tidur yang biasanya berlangsung perlahan-lahan. Sebelum gejala kesulitan bernafas terjadi, mendengkur merupakan gejala yang mula-mula timbul. Dengkuran pada anak dapat terjadi secara terus menerus (setiap tidur) ataupun hanya pada posisi tertentu saja. Pada OSAS, pada umumnya anak mendengkur setiap tidur dengan dengkuran yang keras terdengar dari luar kamar dan terlihat episode apnea yang mungkin diakhiri dengan gerakan badan atau terbangun. Sebagian kecil anak tidak memperlihatkan dengkur yang klasik, tetapi berupa dengusan atau hembusan nafas, noisy breathing (nafas berbunyi). Usaha bernafas dapat terlihat dengan adanya retraksi. Posisi pada saat tidur biasanya tengkurap, setengah duduk, atau hiperekstensi leher untuk mempertahankan patensi jalan nafas (Supriyatno B, Deviani R, 2005).

Gejala OSAS pada anak berbeda dengan orang dewasa. Pada anak faktor risiko utama terjadinya OSAS adalah hipertrofi adenoid dan tonsil, sedangkan pada orang dewasa obesitas merupakan faktor utama. (Nastiti K, 2010).

G. Diagnosis OSAS

Diagnosis OSAS ditegakkan dengan melakukan anamnesis mengenai pola tidur, pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan penunjang khusus. Gabungan data yang akurat dari anamnesis dan pemeriksaan fisis dapat mengarahkan kepada indikasi



untuk melakukan pemeriksaan baku emas OSAS (Cahyono A, Hermani B, 2011).

Diagnostik baku untuk menegakkan diagnosis OSAS adalah dengan polisomnografi nokturnal yang dilakukan di klinik *sleep apnea*. Alat ini merupakan kombinasi antara elektroensefalografi (EEG) untuk mencatat gelombang listrik saraf pusat, elektro-okulografi untuk mencatat gerakan mata, oksimetri untuk mencatat saturasi oksigen, monitor holter untuk mencatat rekaman jantung, elektromiografi untuk mencatat gerakan otot pernapasan selama keadaan tidur malam dan monitor untuk merekam posisi tidur. Parameter yang dihasilkan adalah hasil dari perhitungan terjadinya periode apnea dan hipopnea yang disebut dengan indeks apnea hipopnea (*Apnea Hipopnea Index*, AHI). Harga normal AHI adalah lima kejadian per jam, sedangkan dinyatakan OSAS apabila AHI lebih dari lima kali per jam (Sumardi *et al*, 2006 dikutip dari Winarni D, 2010).

Perangkat diagnostik yang sederhana adalah Kuesioner Berlin. Kuesioner Berlin adalah instrumen yang sudah tervalidasi untuk menentukan adanya faktor risiko OSAS, yaitu kebiasaan mendengkur, apnea, rasa mengantuk yang berlebihan sepanjang hari, kelelahan, obesitas dan hipertensi. Kuesioner Berlin menilai frekuensi mendengkur dan kelelahan siang hari (Weinreich *et al*, 2006 dikutip dari Winarni D,



Kuesioner Berlin berupa pertanyaan-pertanyaan yang diisi oleh penderita sendiri. Pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner ini dipilih untuk memperoleh faktor risiko, sehingga dapat memprediksi adanya kelainan bernapas saat tidur. Keuntungan dari Skala Berlin adalah cepat, tidak mahal dan reabilitas tinggi. Kuesioner Berlin terbukti dapat menunjukkan konsistensi internal dengan nilai $\alpha = 0,86-0,92$, yang telah dievaluasi pada populasi masyarakat Cleveland, Ohio dengan nilai sensitivitas sebesar 86% dan spesifisitas 77% (Sharma *et al.*, 2006 dikutip dari Winarni D, 2010).

Pada pemeriksaan fisis dapat terlihat pernafasan melalui mulut, adenoidal facies, midfacial hypoplasia, retro/mikrognasi atau kelainan kraniofasial lainnya, obesitas, gagal tumbuh, stigmata alergi misalnya alergi shiners atau lipatan horizontal hidung. Patensi pasase hidung harus dinilai, perhatikan adanya septum deviasi atau polip hidung, ukuran lidah, integritas palatum, daerah orofarings, redudant mukosa palatum, ukuran tonsil, dan ukuran uvula (Supriyatno B, Deviani R, 2005).

H. Stress Oksidatif

Definisi tekanan oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu keadaan di mana tingkat reaktif oksigen intermediate (ROI) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu.



Lemak merupakan biomolekul yang rentan terhadap serangan radikal bebas. (Sinaga F, 2016)

a. Peroksidasi lemak

Mekanisme kerusakan sel atau jaringan akibat serangan radikal bebas yang paling awal diketahui dan terbanyak diteliti adalah peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid paling banyak terjadi di membran sel, terutama asam lemak tidak jenuh yang merupakan komponen penting penyusun membran sel. Membran sel kaya akan sumber *poly unsaturated fatty acid* (PUFA), yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi; proses tersebut dinamakan peroksidasi lemak. Hal ini sangat merusak karena merupakan suatu proses berkelanjutan.

b. Kerusakan protein

Protein dan asam nukleat lebih tahan terhadap radikal bebas daripada PUFA, sehingga kecil kemungkinan dalam terjadinya reaksi berantai yang cepat. Serangan radikal bebas terhadap protein sangat jarang kecuali bila sangat ekstensif. Hal ini terjadi hanya jika radikal tersebut mampu berakumulasi (jarang pada sel normal), atau bila kerusakannya terfokus pada daerah tertentu dalam protein.

c. Kerusakan DNA



pada protein kecil kemungkinan terjadinya kerusakan di DNA
suatu reaksi berantai, biasanya kerusakan terjadi bila ada lesi

pada susunan molekul, apabila tidak dapat diatasi, dan terjadi sebelum replikasi maka akan terjadi mutasi. Radikal oksigen dapat menyerang DNA jika terbentuk di sekitar DNA seperti pada radiasi biologis (Sinaga F, 2016).

I. Radikal Bebas

Dewasa ini dunia kedokteran dan kesehatan, banyak membahas tentang radikal bebas dan antioksidan. Hal ini terjadi karena sebagian besar penyakit diawali oleh adanya reaksi oksidasi yang berlebihan dalam tubuh. (Winarsi H, 2011)

Secara biokimia, oksidasi merupakan proses pelepasan elektron dari suatu senyawa. Sedangkan reduksi adalah proses penangkapan elektron. Senyawa yang dapat menarik atau menerima elektron disebut oksidan atau oksidator, sedangkan senyawa yang dapat melepaskan atau memberikan elektron disebut reduktan atau reduktor. (Winarsi, 2011)

Para ahli biokimia menyebutkan bahwa radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Menurut Winarti (2010), radikal bebas adalah atom, molekul atau senyawa yang dapat berdiri sendiri yang mempunyai elektron tidak berpasangan, oleh karena itu bersifat sangat reaktif dan tidak stabil. Elektron yang tidak berpasangan selalu berusaha untuk mencari pasangan baru, sehingga bereaksi dengan zat lain (protein, lemak maupun DNA) dalam (Sayuti K, 2015)



Radikal bebas menyebabkan kerusakan sel dengan tiga cara yaitu (Sayuti K, 2015):

1. Peroksidasi komponen lipid dari membran sel dan sitosol.

Menyebabkan serangkaian reduksi asam lemak (otokatalisis) yang mengakibatkan kerusakan membran dan organel sel.

2. Kerusakan DNA,

Dapat mengakibatkan mutasi DNA bahkan dapat menimbulkan kematian sel.

3. Modifikasi protein teroksidasi oleh karena terbentuknya *cross linking* protein, melalui mediator sulfidril atas beberapa asam amino labil seperti sistein, metionin, lisin dan histidin.

Pembentukan radikal bebas terjadi secara terus menerus di dalam tubuh. Hal ini terjadi melalui proses metabolisme sel normal, proses peradangan, kekurangan nutrisi, maupun sebagai respons adanya radiasi sinar gama, ultraviolet (UV), polusi lingkungan dan asap rokok. (Sayuti, 2015)

Radikal bebas di dalam tubuh merupakan bahan yang sangat berbahaya. Bahan radikal bebas tersebut sebenarnya merupakan senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Adanya elektron yang tidak berpasangan itulah yang akan mengakibatkan senyawa tersebut sangat reaktif untuk mencari

nya. Caranya adalah dengan mengikat atau menyerang elektron yang berada di sekitarnya. Yang diikat radikal bebas pada



umumnya adalah molekul besar seperti lipid, protein, maupun DNA (pembawa sifat). Apabila hal tersebut terjadi, maka akan mengakibatkan kerusakan sel atau pertumbuhan sel yang tidak bisa dikendalikan. (Sayuti, 2015)

Radikal bebas yang bereaksi dengan komponen biologis akan menghasilkan senyawa teroksidasi yang dapat digunakan sebagai penanda kerusakan oksidatif. Komponen endogen yang dapat diserang oleh radikal bebas adalah lipid, protein dan DNA. (Sayuti, 2015)

Hasil reaksi radikal bebas dengan senyawa lain dapat berupa senyawa stabil, radikal bebas baru atau metabolit yang sifatnya reaktif. Penamaan kelompok radikal bebas dan metabolit reaktif ini disebut sesuai dengan atom tengah yang mengalami reaksi oksidasi atau reduksi. Pada makhluk hidup aerob, umumnya atom tengah itu adalah oksigen dan nitrogen, sehingga kelompok senyawa reaktif itu disebut Reactive Oxygen Species (ROS) dengan senyawa induk superoksida (O_2) dan Reactive Nitrogen Species (RNS) dengan senyawa induk nitrogen oksida (NO) (Durackova, 2010).

Secara fisiologis senyawa ROS akan selalu ada di dalam tubuh dalam jumlah yang relatif kecil. Sumber ROS fisiologis berasal dari: (Durackova, 2010)

1. Internal: sistem respirasi, reaksi enzimatik, metabolisme xenobiotik, inflamasi.

2. Eksternal:



- radiasi dan ionisasi
- asap rokok
- obat-obatan

Peran senyawa ROS dalam tubuh adalah: (Valko Marian, 2007)

1. Reaksi enzimatik.
2. Metabolisme energi di mitokondria.
3. Transduksi ekspresi gen.
4. Aktivasi faktor pembelahan sel.
5. Proses imunologis, fagositosis.
6. Antimikroba.
7. Penuaan sel.

Sifat reaktif senyawa ROS dalam jumlah kecil dan waktu singkat bermanfaat bagi tubuh, namun jika jumlah dan pajanannya tidak terkontrol dapat merusak jaringan yang sehat. Sesuai dengan struktur tubuh, aktivitas senyawa ROS dapat merusak struktur dan fungsi sel saat bereaksi dengan molekul:

1. Lipid
2. Protein
3. Karbohidrat
4. DNA

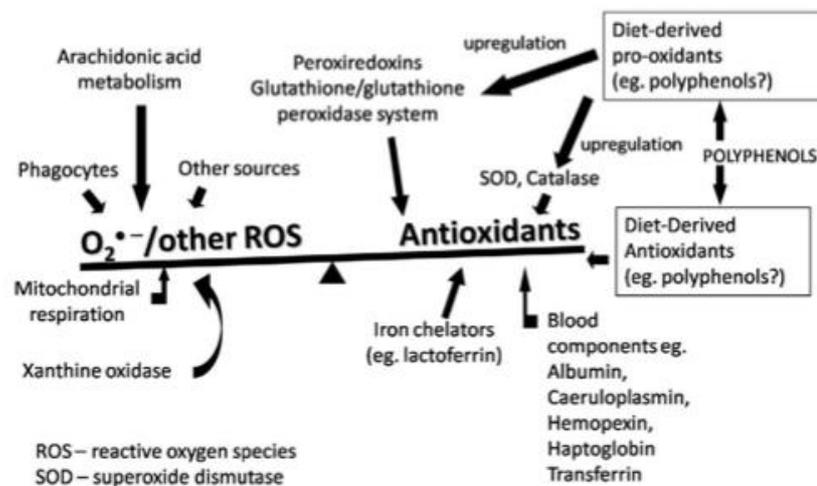
Untuk mencegah kerusakan tersebut terdapat sistem yang mampu

menangkal atau mengurangi sifat reaktif senyawa ROS yang disebut



sistem antioksidan. Dalam kondisi yang tepat, setiap terbentuk ROS sistem antioksidan akan langsung bekerja (Zaini Saragih, 2014).

Stress oksidatif (oxidative stress) adalah gangguan keseimbangan aktivitas ROS dengan senyawa antioksidan, sebagaimana digambarkan pada gambar berikut: (Halliwell, 2009)



Gambar 2. Skema stress oksidatif (Halliwell, 2009)

Pada prinsipnya keadaan stress oksidatif terjadi pada: (Halliwell, 2009)

1. Penurunan aktivitas antioksidan.

Aktivitas antioksidan dapat berkurang disebabkan gangguan fungsional akibat perubahan bentuk molekul enzim antioksidan atau jumlah antioksidan yang rendah akibat sintesis tidak mencukupi akibat malnutrisi atau antioksidan terpakai bereaksi

secara berlebihan.

Peningkatan aktivitas ROS.



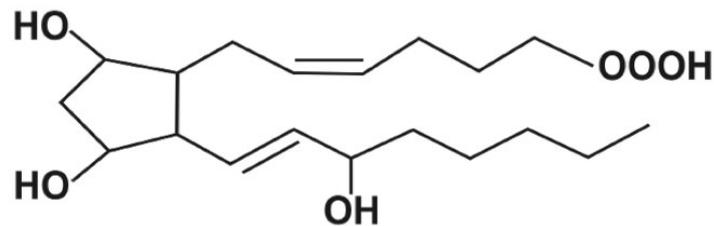
Peningkatan konsentrasi senyawa reaktif dapat terjadi akibat produksi internal, seperti pada inflamasi, pada kerusakan jaringan masif atau akibat paparan bahan atau lingkungan eksternal.

Dengan banyaknya jenis senyawa ROS dan umumnya senyawa antioksidan juga bereaksi secara spesifik dan saling membantu, maka cukup sulit untuk menentukan satu penanda yang dapat menggambarkan keseluruhan sistem antioksidan. (Halliwell, 2009)

J. F2-Isoprostan

Isoprostan merupakan suatu kelompok senyawa mirip prostaglandin dan merupakan produk autooksidasi, terkandung dalam cairan biologis yang berasal dari hasil oksidasi nonenzimatik asam arakhidonat yang dikatalis oleh radikal bebas dan merupakan petanda untuk peroksidasi lipid dan stress oksidatif *in vivo*. Stress oksidatif didefinisikan sebagai gangguan dalam keseimbangan prooksidan atau antioksidan yaitu jumlah prooksidan lebih banyak jika dibandingkan dengan jumlah antioksidan, yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Nourooz, 2008).





Gambar 3. Struktur F2-Isoprostan (Rusdi B, 2012)

Isoprostan mirip dengan prostanoid normal, dan yang paling banyak ditemukan merupakan analog dari prostaglandin F 2α , namun analog lain yaitu PGD 2 dan PGE 2 juga ditemukan. Isoprostan dan prostanoid berbeda dalam aspek stereokimianya. Sebagian besar rantai samping isoprostan berada dalam posisi cis terhadap cincin siklopentana, meskipun ada juga yang berada dalam posisi trans. Ada empat regioisomer yang mungkin dari isoprostan seri F, D dan E, setiap regio isomer akan menghasilkan delapan bentuk diastereoisomer, dalam hal ini terdapat 64 isomer berbeda yang dapat dibentuk dari satu seri isoprostan. Untuk membedakan dengan prostaglandin normal, maka dibuat singkatan “isoP”, dengan awalan yang ditentukan oleh tempat ikatan gugus hidroksil pada rantai samping (5,8,12 atau 15) yang akan menunjukkan bentuk strukturnya (Nourooz, 2008)

F2-isoprostan digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid pada (Cracowski, 2003). Pertama kali, isoprostan ditemukan pada

1967 oleh Nugteren, Vonkeman dan Vandrop, 20 tahun kemudian

dikembangkan untuk kepentingan biologis. Pengukuran F2-IsoPs



mempunyai beberapa keunggulan dibandingkan marker stres oksidatif lainnya, yaitu (1) stabil secara kimia, (2) merupakan produk spesifik peroksidasi, (3) dibentuk in vivo, (4) dapat diukur pada semua jaringan dan cairan biologis normal, sehingga dapat ditetapkan nilai normalnya, (5) kadarnya meningkat signifikan pada model hewan dengan kerusakan oksidatif, dan (6) tidak terpengaruh kandungan lipid pada diet. Sifat dari molekul F2-IsoPs lebih stabil, kuat, dan dapat dideteksi melalui berbagai cairan tubuh seperti urin, plasma, atau cairan serebrospinal (Milne, 2005).

Radikal bebas yang terutama berasal dari oksigen molekuler telah terlibat dalam berbagai gangguan manusia termasuk aterosklerosis, kanker, penyakit neurodegeneratif, dan penuaan. Kerusakan pada biomolekul jaringan, termasuk lipid, protein, dan DNA, oleh radikal bebas dipostulasikan untuk berkontribusi penting bagi patofisiologi stres oksidatif. Lipid mudah diserang oleh radikal bebas, menghasilkan sejumlah produk peroksidasi. Isoprostanes (IsoPs) adalah serangkaian unik senyawa mirip prostaglandin yang dibentuk in vivo melalui peroksidasi asam arakidonat yang diprakarsai radikal bebas nonenzimatik, asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) secara radikal. Satu kelas IsoPs, F2-IsoPs, telah menjadi biomarker pilihan untuk menilai stres oksidatif endogen karena molekul-molekul ini stabil secara kimiawi dan memiliki telah terdeteksi di semua cairan biologis dan jaringan yang dianalisis. Selain F2-IsoPs, berbagai senyawa dengan struktur cincin yang berbeda telah diidentifikasi. Beberapa senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang kuat yang dapat menjelaskan



beberapa efek patofisiologis dari cedera oksidatif. Lebih lanjut, molekul-molekul mirip IsoP juga dihasilkan dari sejumlah PUFA yang berbeda termasuk asam R-linolenat, asam eikosapentaenoat (EPA), asam adrenat, dan asam docosahexaenoic (DHA).

F2-Isoprostan dapat diperiksa menggunakan beberapa metode. *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) merupakan gold standart untuk pengukuran F2-isoprostan. Metode GC-MS memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (90% dan 50%), namun mahal, memerlukan alat khusus dan memerlukan tenaga ahli untuk mengerjakannya sehingga metode lain yang dapat dijadikan sebagai metode pengukuran alternatif yaitu *Enzyme Linked Immunosorbent Assays* (ELISA). Metode ini lebih banyak digunakan dalam berbagai penelitian karena keakuratan hasil korelasinya yang sangat baik, sensitivitasnya 80%, relatif mudah digunakan dan biayanya yang lebih rendah. (Milne, 2005)

Penelitian pada dekade terakhir ini menyatakan bahwa senyawa F2- IsoPs akurat dalam mengukur peroksidasi lipid dan memiliki peran dalam mengukur kerusakan akibat oksidan pada penyakit seperti aterosklerosis, penyakit alzeimer dan paru-paru (Milne, 2005).



K. Vitamin C

Antioksidan adalah senyawa dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas (Winarsi H, 2011).

Secara sistemik terdapat 3 kelompok antioksidan dalam tubuh yang melindungi jaringan dari efek negative radikal bebas, yaitu:

1. antioksidan primer: bekerja dengan cara mencegah pembentukan radikal yang baru. Keberhasilan antioksidan primer ini yaitu dengan cara mengubah radikal bebas menjadi molekul-molekul yang kurang berbahaya sebelum molekul-molekul tersebut bereaksi atau mencegah pembentukan radikal bebas dari molekul-molekul lainnya. Antioksidan primer terdiri dari:
 - a. superoksida dismutase: merubah O_2^- menjadi hidrogen peroksida
 - b. glutathione peroksida: merubah hidrogen peroksida dan lipid peroksida menjadi molekul-molekul yang tidak berbahaya sebelum mereka membentuk radikal bebas.
 - c. Protein pengikat metal yaitu (misalnya ferritin dan ceruloplasmin) yaitu menghambat kemampuan Fe^{2+} yang dibutuhkan untuk pembentukan radikal OH.
2. Antioksidan sekunder: menangkap radikal dan mencegah

terjadinya reaksi berantai. Termasuk di dalamnya vitamin E, vitamin beta-karoten, albumin.



3. Antioksidan tersier: mencegah kerusakan biomolekul yang disebabkan oleh radikal bebas. Termasuk di dalamnya DNA *repair enzymes* dan methionine sulphoxide reductase (Winarsi H, 2011).

Pertahanan sel terhadap ROS melalui mekanisme: reduksi enzimatik, pengeluaran oleh vitamin antioksidan, perbaikan membrane dan DNA yang rusak oleh enzim dan kompartementasi. Enzim scavenger bersifat antioksidan mengeluarkan atau menyingkirkan superoksida dan hydrogen peroksida. Vitamin C sebagai antioksidan dapat menghentikan reaksi berantai radikal bebas. Mekanisme perbaikan DNA dan pengeluaran asam lemak teroksidasi dari membran, juga dijumpai di sel. Pertahanan kompartementasi mengacu kepada pemisahan spesies dan tempat terlibat dalam pembentukan ROS dari bagian sel lainnya (Winarsi H, 2011).

Vitamin C memiliki struktur sangat mirip dengan glukosa, pada sebagian besar mamalia vitamin C berasal dari glukosa. Vitamin C terdapat dalam bentuk asam askorbat maupun dehidroaskorbat. Asam askorbat diabsorpsi usus halus, dan hampir seluruh asam askorbat dari makanan terabsorpsi sempurna. Asam askorbat masuk sirkulasi untuk didistribusikan ke sel-sel tubuh. Asam askorbat dioksidasi in vivo menjadi radikal bebas askorbil. Sebagian proses reversible menjadi asam askorbat kembali, sebagian menjadi dehidraskorbat yang akan mengalami hidrolisis, oksidasi dan akhirnya diekskresi melalui urin (Winarsi H, 2011).

Vitamin C bersifat hidrofilik dan berfungsi paling baik pada larutan air sehingga merupakan antioksidan utama dalam plasma



terhadap serangan radikal bebas (ROS) dan juga berperan dalam sel. Sebagai zat penyapu radikal bebas, vitamin C dapat langsung bereaksi dengan superoksida dan anion hidroksil, serta berbagai hidroperoksida lemak (Winarsi H, 2011).

Vitamin C merupakan vitamin larut air yang hanya mampu menghilangkan radikal bebas pada media cair. Vitamin C memiliki kemampuan menekan radikal bebas yang akan menyerang lipid. Sebagai scavenger radikal bebas, vitamin ini dapat secara langsung bereaksi dengan superoksida maupun anion hidroksil, serta sebagai hidroperoksida lipid. Vitamin C juga berperan sebagai antioksidan sekunder dengan mempertahankan glutathion tereduksi sebagai antioksidan yang penting (Winarsi H, 2011).

Mengingat bahwa isoprostan tidak hanya biomarker tetapi juga mediator penyakit yang berkaitan dengan stres oksidatif, banyak peneliti telah memfokuskan pada kemungkinan intervensi terapeutik yang dapat menurunkan produksi endogen isoprostan. Bahkan, perawatan medis dari penyakit yang terkait dengan stres oksidatif telah berhasil menghambat pembentukan isoprostan. Suplemen antioksidan, perawatan antidiabetes, penghentian merokok, penurunan berat badan, dan bahkan penurunan asupan kalori harian telah terbukti mengurangi pembentukan isoprostan endogen. Terapi antioksidan khususnya telah dipelajari secara rinci pada

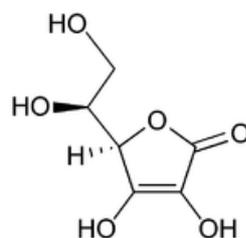
, dengan vitamin C sebagai salah satu antioksidan yang paling dipelajari. Studi telah dilakukan oleh Block dkk (2008) menunjukkan



bahwa 1000 mg / hari vitamin C selama dua bulan dapat menurunkan kadar plasma F2-isoprostan pada perokok yang overweight, pasien bukan perokok dan pasien sehat bukan perokok (Milne, 2011).

Takaran yang dianjurkan untuk konsumsi vitamin C adalah; anak-anak: 30-45 mg/hari, wanita dewasa: 60 mg/hari, pria dewasa: 60 mg/hari. Pada RDA (Recommended Dietary Allowances), maka anjuran konsumsi vitamin C adalah 60-100 mg/hari. Sementara untuk pengobatan dosisnya bisa mencapai 1000 - 2000 mg/hari (Winarti, 2010).

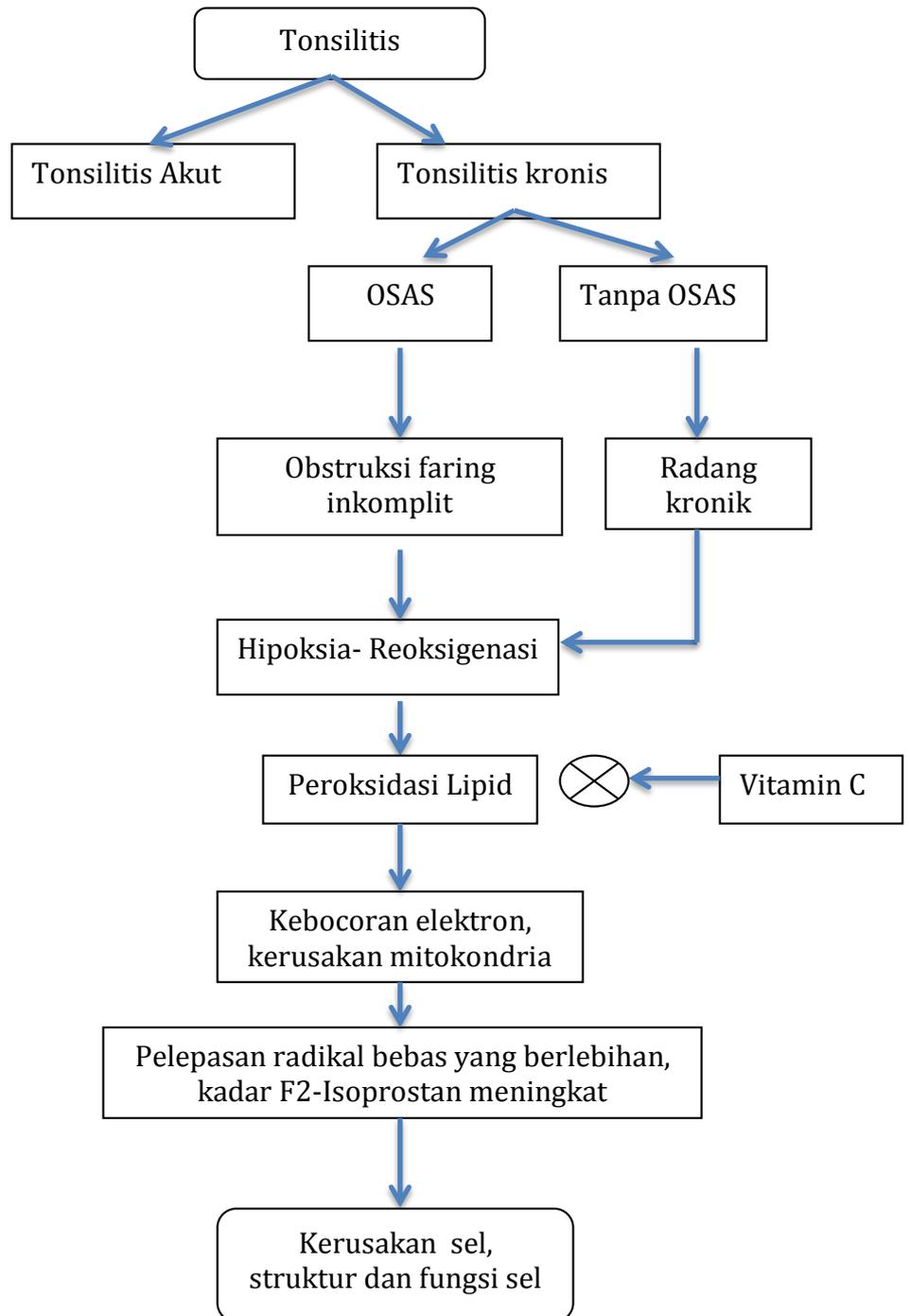
Secara alami bentuk vitamin C adalah isomer-L. Isomer ini memiliki aktivitas lebih besar dibandingkan dengan bentuk isomer D. Aktivitas vitamin C, bentuk isomer D hanya 10% dari aktivitas isomer L. (Sayuti, 2015)



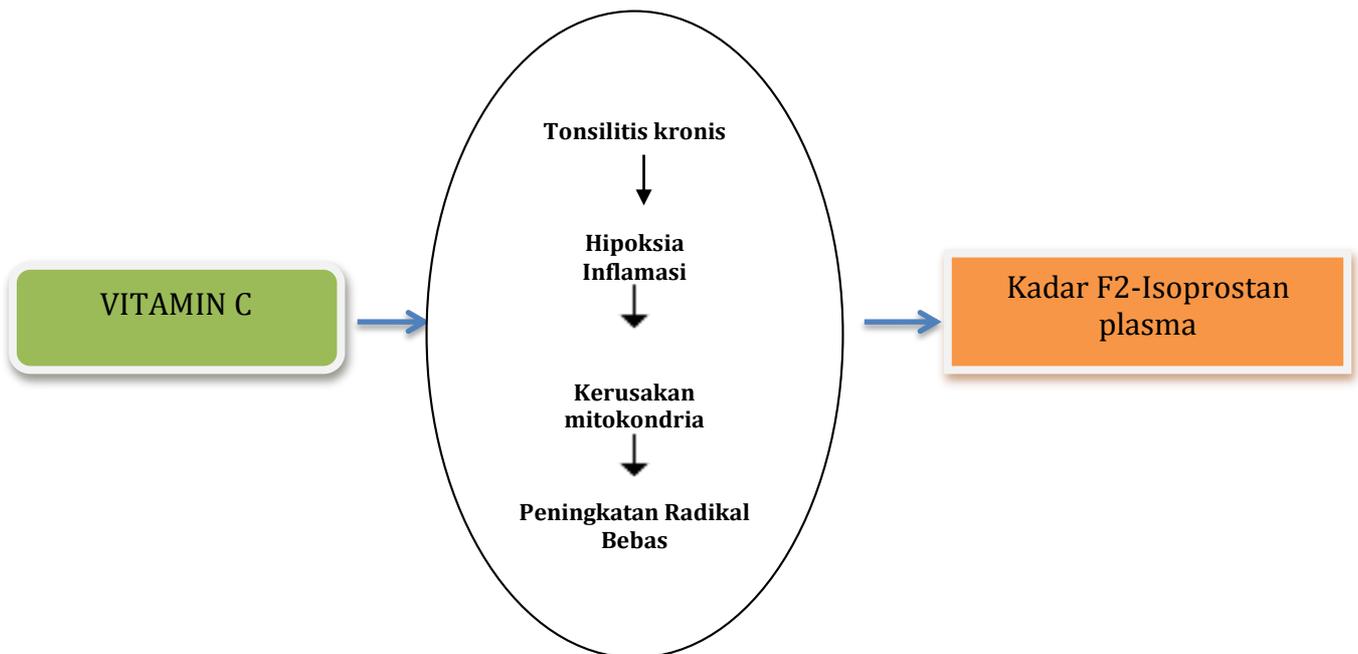
Gambar 4. Struktur Vitamin C (Sayuti, 2015)



L. Kerangka Teori



M. Kerangka Konsep



Keterangan :

: variabel antara



: variabel bebas



: variabel terikat

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain penelitian

Rancangan penelitian ini adalah uji klinis (*clinical trials*) dengan desain *pre test and post test control group design*.

B. Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di poliklinik THT-KL RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring serta puskesmas Kassi-Kassi Makassar. Waktu penelitian dimulai sejak 2 Januari sampai 4 April 2019.

C. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah semua penderita tonsilitis kronis yang datang berobat di poliklinik THT-KL RS tempat penelitian dilakukan dari bulan 2 Januari sampai 4 April 2019.

D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian. Besarnya sampel didapat menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S^2}{X_1 - X_2} \right]$$



$n_1 = n_2 =$ besar masing-masing sampel

$Z_\alpha =$ deviat baku alfa

$Z_\beta =$ deviat baku beta

$S =$ simpang baku gabungan

$X_1 - X_2 =$ selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara acak sampai tercapai jumlah sampel yang ditentukan. Pada penelitian ini jumlah sampel masing-masing kelompok adalah 20 sampel, terdiri dari kelompok pertama penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dan kelompok kedua tanpa risiko OSAS dan kedua kelompok diberikan vitamin C dengan dosis 1x1000 mg tablet diberikan selama 14 hari.

E. Kriteria Subyek Penelitian

1) Kriteria Inklusi

1. Penderita tonsilitis kronis.
2. Usia 16 – 40 tahun.
3. Tidak dibedakan jenis kelamin
4. Tidak mengonsumsi suplementasi vitamin C dalam rentang waktu 1 bulan terakhir.
5. Dapat mengikuti dan memahami instruksi penilaian kuisisioner Berlin.



6. Bersedia ikut dalam penelitian dan memberikan persetujuan secara tertulis (*Informed Consent*) dengan menandatangani surat persetujuan tindakan medis.

2) Kriteria Eksklusi

1. Hipertropi Adenoid persisten
2. Penderita dengan Infeksi saluran napas bawah, seperti bronchitis, bronchopneumonia, tuberkulosis paru
3. Menderita penyakit sistemik atau metabolik seperti diabetes melitus, hipertensi, stroke
4. Gangguan fungsi lambung

F. Izin penelitian dan Ethical Clearance

Permintaan izin dari penderita tonsilitis kronik yang memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel penelitian dengan mengisi lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin No. 72/UN4.6.4.5.31/PP36/2019.

G. Bahan dan Cara Penelitian

Bahan dan alat:

1. Alat diagnostik THT
2. Kuisisioner Berlin

alat pemeriksaan F2-Isoprostan plasma

- a. Vacumtainer



- b. Needle
- c. Kapas alcohol 70%
- d. Marker pen
- e. Tabung Mikrosentrifugasi
- f. Mikrosentrifugasi
- g. inkubator $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- h. kertas Absorbent
- i. pipet tips disposable
- j. Clean tubes
- k. Air deionisasi atau air suling
- l. Microplate reader $450 \pm 10\text{nm}$
- m. Spektrofotometer
- n. F2-Isoprostane ELISA kitTM (BioAssay Technology Laboratory):
 - i. Standard Solution (80nmol/ml)
 - ii. Pre-coated ELISA Plate
 - iii. Standard Diluent
 - iv. Streptavidin-HRP
 - v. Stop Solution
 - vi. Substrate Solution A
 - vii. Substrate Solution B
 - viii. Wash Buffer



- ix. Biotin-Conjugate Anti-human F2-Isoprostane Antibody
- x. Plate Sealer

Prosedur pengambilan sampel:

- a. Dilakukan anamnesis
- b. Dilakukan pemeriksaan THT: otoskopi, rhinoskopi anterior dan posterior, faringoskopi, laringoskopi indirect
- c. Bagi yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai sampel penelitian
- d. Subjek atau keluarga yang mendampingi menandatangani lembar *informed consent*
- e. Subyek mengisi kuisisioner Berlin yang berisi evaluasi gejala OSA
- f. Dilakukan pemeriksaan kadar F2-Isoprostane plasma dengan prinsip kerja:

1. Pengambilan Sampel Darah

Dilakukan pada vena mediana kubiti. Adapun alat dan bahan yang digunakan adalah needle, vacumtainer, kapas alkohol, tabung berisi EDTA sebagai antikoagulan.

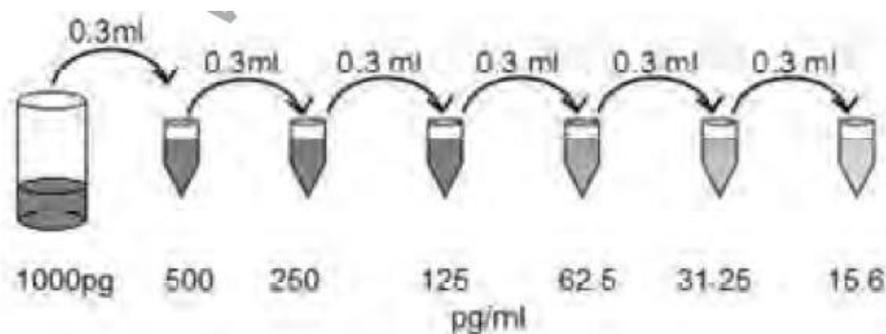
Cara Kerja: pengambilan darah 3 cc dengan menggunakan needle yang dipasang pada vacumtainer kemudian dimasukkan ke tabung yang telah berisi EDTA. Pemisahan dan penyimpanan plasma dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler RS. Pendidikan Unhas Makassar.



2. Pengukuran kadar F2-Isoprostan plasma diukur di laboratorium Biologi molekuler RS. Pendidikan Unhas Makassar. Pengukuran dilakukan menurut metode *Enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA).

g. Prosedur ELISA:

1. Persiapan Wash Buffer: encerkan 30 cc konsentrat wash buffer dengan 750 cc distilled water sampai total 750 cc.
2. Cuci plate sampai 2 kali sebelum menambahkan standard, sampel dan kontrol well. Persiapan standard: standar 1000 mg ditambah 1 ml standard diluen buffer, kemudian dibiarkan selama 10 menit pada suhu ruang dan campurkan sebagai berikut:



Dari tabung 1000 pg/ml diambil 300 μ l dan dimasukkan ke tabung 1 dan campurkan, kemudian dari tabung 1 ambil 300 μ l dan masukkan ke tabung 2 dan campurkan. Begitu seterusnya sampai ke tabung 6.



Persiapan Biotin: siapkan dalam 1 jam sebelum eksperimen. Perbandingan yang dibuat adalah 1 μ l Biotin : 99 μ l antibody diluen buffer.

3. Masukkan 50 μ l standard, blank dan sampel di masing-masing well. Tambahkan Biotin-labeled Antibody Working Solution ke semua well (50 μ l) dan inkubasi selama 45 menit di suhu 37° C.
4. Kemudian keluarkan plate dari inkubator dan cuci dengan wash buffer sebanyak 3 kali dan itiap inetrval cuci 1 menit.
5. Persiapan HRP-Streptavidin Conjugate (SABC) Working Solution: persiapan dalam 30 menit dan buat 100 μ l SABC dengan perbandingan 1 μ l SABC : 99 μ l SABC diluen buffer. Tambahkan 100 μ l SABC working solution ke masing-masing well dan tutup dengan plester dan inkubasi 30 menit di suhu 37° C.
6. Keluarkan plate dan cuci dengan wash buffer 5 kali. Biarkan 1-2 menit wash buffer dalam well.
7. Persiapan TMB. Ambil 90 μ l TMB ke masing-masing well, tutup plate dengan plaster dan inkubasi 15-20 menit dalam suhu 37° C (reaksi bisa lambat atau lebih tergantung perubahan warna, tetapi tidak boleh lebih dari 30 menit).
8. Tambahkan 50 μ l STOP Solution ke setiap well dan warna akan berubah menjadi kuning.



9. Tentukan *optical density* (*OD value*) dari masing-masing *well* langsung dengan menggunakan *microplate reader* pengaturan 450 nm segera setelah menambahkan *stop solution*.

H. Variabel Penelitian

Pada penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya:

1. Variabel bebas: Vitamin C
2. Variabel terikat: Kadar F2-Isoprostan plasma
3. Variabel antara: Tonsilitis kronis, hipoksia, kerusakan mitokondria, peningkatan radikal bebas.

I. Definisi Operasional

1. Tonsilitis kronis adalah peradangan berulang pada jaringan tonsil yang dapat disebabkan oleh bakteri lebih dari 8 minggu.
2. Penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS adalah penderita tonsilitis kronik yang ditemukan ada risiko Obstructive Sleep Apnea syndrome berdasarkan penilaian kuisisioner Berlin.
3. Penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS adalah penderita tonsilitis kronik yang tidak ditemukan adanya risiko *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* berdasarkan penilaian kuisisioner Berlin.

ukuran tonsil adalah pembesaran tonsil yang terjadi dan diukur berdasarkan ratio tonsil terhadap orofaring.



5. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* adalah gangguan pernapasan saat tidur akibat penyempitan atau penutupan saluran napas bagian atas baik komplet (apnea) atau parsial (hipopnea).
6. F2-Isoprostan adalah suatu senyawa yang merupakan produk dari peroksidasi lipid dengan nilai normal kurang dari 50 pg/ml.
7. Kadar F2-Isoprostan adalah kadar F2-isoprostan plasma darah tepi diperiksa dengan metode ELISA.
8. Metode ELISA adalah suatu teknik pemeriksaan untuk mengukur kadar F2-Isoprostan dalam plasma.
9. Vitamin C adalah vitamin yang larut dalam air yang berfungsi sebagai antioksidan dan diberikan dalam dosis 1x1000 mg selama 14 hari.
10. Kuesioner Berlin adalah instrumen yang sudah tervalidasi untuk menentukan adanya faktor risiko OSAS.

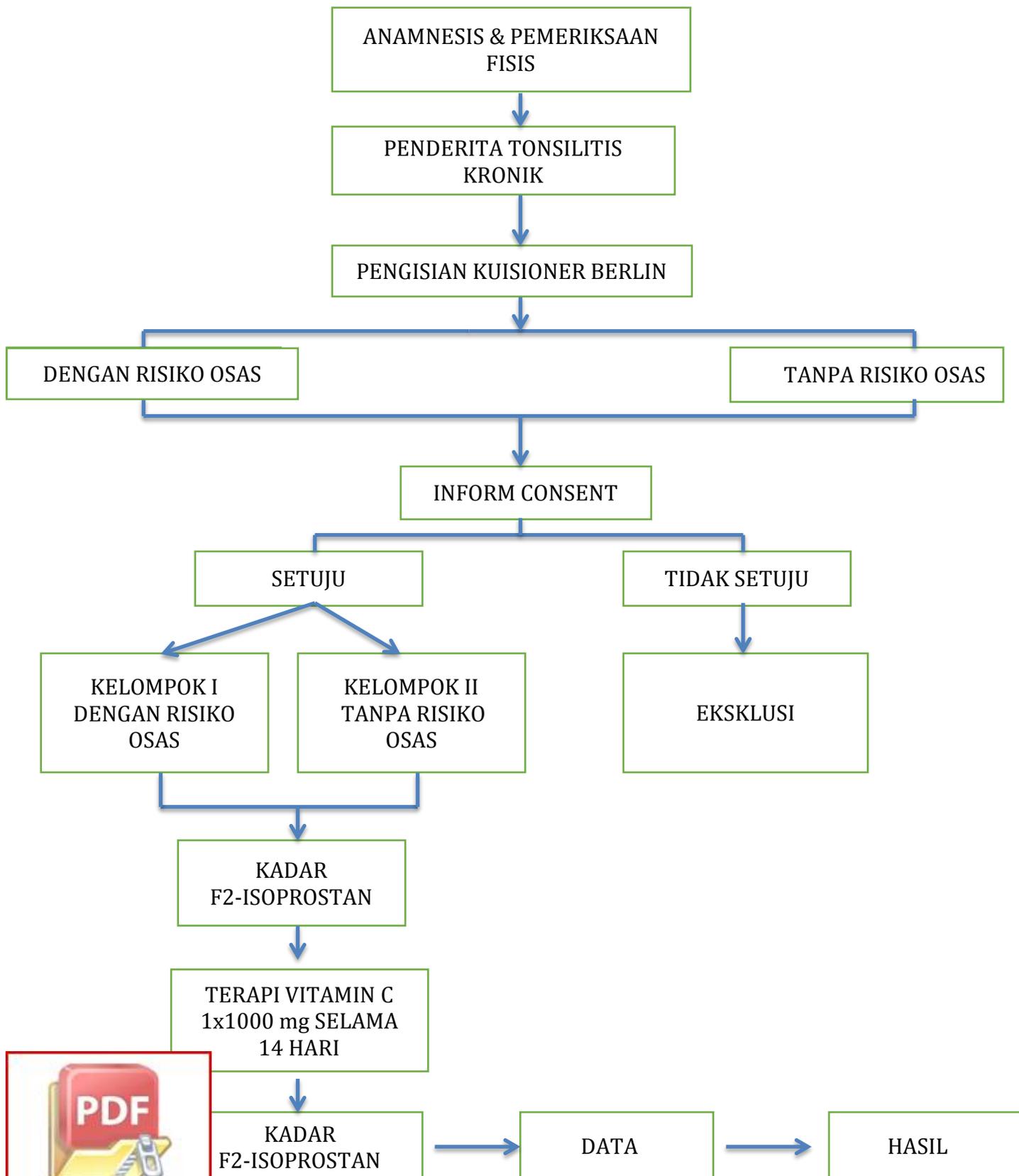
J. Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh, dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data, untuk selanjutnya diuji dengan menggunakan uji T-Test. Pengolahan data dengan menggunakan sistem komputerisasi dengan menggunakan SPSS 22. Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna

,05.



K. Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

Tanggal 2 Januari 2019 hingga 4 April 2019 telah dilakukan penelitian mengenai analisis kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis setelah pemberian vitamin C 1x1000 mg selama 14 hari. Penderita tonsilitis kronis yang memenuhi kriteria inklusi diberikan kuisioner Berlin untuk menilai ada tidaknya risiko Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), kemudian dilakukan pemeriksaan kadar F2-Isoprostan plasma.

Pada penelitian ini didapatkan 40 sampel penderita tonsilitis kronis, di mana 20 sampel penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dengan pemberian vitamin C dan 20 sampel penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS dengan pemberian vitamin C.

Karakteristik umum dan klinis pada hasil penelitian ini, menggambarkan variabel yang diteliti pada kelompok penderita tonsilitis kronik dengan risiko OSAS yang diberikan terapi vitamin C serta kelompok penderita tonsilitis kronik tanpa risiko OSAS yang diberikan terapi vitamin C meliputi jenis kelamin, usia, BMI, ukuran tonsil, dan skor Berlin.



Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, BMI, ukuran tonsil, dan skor Berlin

| Karakteristik Sampel | N | % |
|----------------------|----|------|
| Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | 16 | 40 |
| Perempuan | 24 | 60 |
| Usia | | |
| <20 tahun | 15 | 37,5 |
| 20-25 tahun | 12 | 30 |
| 26-30 tahun | 2 | 5 |
| 31-35 tahun | 3 | 7,5 |
| >35 tahun | 8 | 20 |
| Ukuran Tonsil | | |
| T1-T1 | 0 | |
| T2-T2 | 25 | 62,5 |
| T3-T3 | 15 | 37,5 |

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan jenis kelamin sampel lebih banyak pasien yang berjenis kelamin perempuan yaitu 24 orang (60%) usia sampel terbanyak adalah usia <20 tahun yaitu 15 orang (37,5%) dan paling sedikit adalah usia 26-30 tahun yaitu 2 responden (5%). Untuk kategori ukuran tonsil yaitu 25 orang (62,5%) memiliki ukuran tonsil T2-T2 dan 15 orang (37,5%) memiliki ukuran tonsil T3-T3.



Tabel 2. Penurunan F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS

| Kelompok | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|---|--------|--------------|---------|
| F2-Isoprostan sebelum pemberian Vit.C | 106,92 | 40,21 | 0,064 |
| F2-Isoprostan setelah pemberian Vit.C | 85,38 | 48,05 | |

T-test

Tabel 2 menunjukkan penurunan kadar F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS setelah pemberian vitamin C, rata-rata kadar F2-Isoprostan sebelum pemberian vitamin C adalah 106,92 dengan standar deviasi 40,21, sedangkan rata-rata kadar F2-Isoprostan setelah pemberian vitamin C adalah 85,38 dengan standar deviasi 48,05. Berdasarkan uji statistik T-test memperlihatkan bahwa tidak terdapat penurunan kadar F2-Isoprostan yang signifikan setelah pemberian vitamin C pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dengan nilai p value = 0,064 ($p < 0,05$).



Tabel 3. Penurunan F2- Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS

| Kelompok | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|---|-------|--------------|---------|
| F2-Isoprostan sebelum pemberian Vit.C | 80,19 | 39,97 | 0,383 |
| F2-Isoprostan setelah pemberian Vit.C | 71,37 | 34,22 | |

T-test

Tabel 3 menunjukkan penurunan kadar F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS setelah pemberian vitamin C, rata-rata kadar F2-Isoprostan sebelum pemberian vitamin C adalah 80,19 dengan standar deviasi 39,97, sedangkan rata-rata kadar F2-Isoprostan setelah pemberian vitamin C adalah 71,37 dengan standar deviasi 34,22. Berdasarkan uji statistik T-test memperlihatkan bahwa tidak terdapat penurunan kadar F2-Isoprostan yang signifikan setelah pemberian vitamin C pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS dengan nilai p value = 0,383 ($p < 0,05$).

Tabel 4. Perbandingan penurunan kadar F2-Isoprostan antara penderita tonsilitis kronis dengan dan tanpa risiko OSAS.

| Penurunan F2-Isoprostan | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|-------------------------|-------|--------------|---------|
| Dengan OSAS | 21,54 | 48,92 | 0,751 |
| Tanpa OSAS | 8,81 | 44,19 | |

Tabel 4 menunjukkan perbandingan penurunan kadar F2-Isoprostan antara penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dan tanpa



risiko OSAS, rata-rata penurunan kadar F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS adalah 21,54 dengan standar deviasi 48,92, sedangkan rata-rata penurunan kadar F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS adalah 8,81 dengan standar deviasi 44,19. Berdasarkan uji statistik independent T-test memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbandingan yang signifikan pada penurunan kadar F2-Isoprostan antara penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dan tanpa risiko OSAS dengan nilai p value=0,751 ($p < 0,05$).



B. PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini dilakukan terhadap 40 penderita tonsilitis kronis yang datang berkunjung ke poli THT-KL RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaring di Makassar dan puskesmas Kassi-kassi selama periode 2 Januari – 4 April 2019. Untuk menilai prevalensi *obstructive sleep apnea syndrome*, penderita dan keluarga terdekat diberikan kuesioner Berlin yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia sehingga mudah dipahami serta menggunakan istilah medis yang mudah dimengerti. Kuesioner ini terdiri dari 3 bagian yaitu bagian pertama berisi tentang apakah mereka mendengkur, seberapa keras, seberapa sering dan apakah sampai mengganggu orang lain. Bagian kedua berisi tentang kelelahan setelah tidur, seberapa sering merasakan lelah dan pernahkah tertidur saat berkendara. Bagian ketiga berisi tentang riwayat hipertensi. Seseorang dinyatakan berisiko OSAS bila memenuhi paling sedikit 2 kriteria di atas.

Dari 40 sampel dilakukan pengambilan sampel darah vena pada 20 penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS, sedangkan pada 20 penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS, selanjutnya sampel darah ini dikirim ke laboratorium RS. Universitas Hasanuddin Makassar untuk dilakukan pemeriksaan kadar F2-Isoprostan plasma.

Hasil penelitian ini didapatkan proporsi perempuan lebih tinggi (60%)

g laki-laki (40%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan dkk (2015), di mana penderita tonsilitis kronis lebih banyak



dijumpai pada jenis kelamin perempuan yaitu 84 orang (56,4%). Pada perempuan yang berusia remaja lebih mementingkan bentuk tubuh dan penampilan sehingga mereka banyak yang menunda jadwal makan dan mengurangi porsi makanan agar tampak sempurna postur tubuhnya. Namun hal ini menyebabkan gizi kurang dan daya tahan tubuh menurun. Hal ini menyebabkan daya tahan tubuh tidak berkembang secara sempurna sehingga mudah terkena infeksi dan masalah kesehatan yang lain.

Distribusi kelompok usia terbanyak adalah usia kurang dari 20 tahun (37,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Alfrida di Makassar (2009), ditemukan penderita tonsilitis kronis terbanyak pada usia sekolah 5-15 tahun sebanyak 61,4%. Anak-anak sering mengkonsumsi makanan yang kurang bergizi yang banyak mengandung bahan pengawet, pemanis serta minuman dingin yang dapat menimbulkan iritasi di tenggorok, sehingga dapat memicu timbulnya infeksi tenggorok ataupun infeksi tonsil. Selain itu anak-anak sering menderita ISPA atau tonsilitis akut tidak diterapi dengan adekuat atau dibiarkan saja tanpa pengobatan.

Ukuran tonsil terbanyak adalah T2-T2 sebanyak 25 sampel (62,5%). Hal ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Shalihat, dkk (2015), bahwa ukuran tonsil yang paling banyak pada penderita tonsilitis kronis adalah

Pada tonsilitis kronis terjadi infeksi yang menetap atau berulang, yang menyebabkan tonsil bekerja keras melawan kuman sehingga



ukuran tonsil membesar dan terjadi hiperplasia dan pembentukan fibrosis dari jaringan ikat parenkim dan jaringan limfoid mengakibatkan terjadinya hipertrofi tonsil.

Dari hasil penelitian ini didapatkan penurunan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS setelah pemberian vitamin C selama 14 hari, yaitu 106,92 menjadi 85,38, tetapi secara statistik tidak bermakna (ρ value = 0,064). Sementara pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS terdapat penurunan kadar F2-Isoprostan plasma setelah pemberian vitamin C selama 14 hari, yaitu 80,19 menjadi 71,37, tetapi secara statistik tidak signifikan (ρ value = 0,383). Penelitian yang dilakukan oleh Alain (2011) bahwa kadar isoprostan secara signifikan lebih tinggi terdapat pada penderita OSAS dibandingkan dengan pasien sehat. Beberapa mekanisme bertanggung jawab dalam peningkatan produksi ROS dan RNS pada OSAS, termasuk hipoksia yang berulang dan siklus reoksigenasi dan peningkatan respon inflamasi, aktivitas simpatis dan produksi ROS (Alain Lurie, 2011). Pada penderita OSAS, terjadi hipoksia berulang. Keadaan hipoksia menyebabkan suplai oksigen ke jaringan dan sel berkurang, sehingga menyebabkan transport elektron pada membran sel terganggu. Hal ini mengakibatkan terjadi banyak kebocoran elektron, sehingga terbentuk radikal oksigen yang akan memicu terjadinya radikal superoksida (O_2^-).

superoksida dapat merusak sel dan jaringan.



Sindrom sleep apnea telah diakui sebagai masalah kesehatan masyarakat yang sangat lazim (3-6% pada populasi orang dewasa) dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Studi mengenai bentuk paling umum dari sindrom (80%), sindrom obstructive sleep apnea (OSAS), mendokumentasikan bahwa 60-70% pasien mengalami obesitas, sekitar 68% pasien hipertensi, sekitar 63% ditemukan dislipidemia, dan 16% didiagnosis diabetes tipe 2 atau prediabetes (Wysocka dkk, 2008).

OSAS terdiri dari episode apnea atau hipopnea yang berulang saat tidur yang mengakibatkan keadaan hipoksemia. Perubahan siklus dari saturasi oksigen arteri dapat meningkatkan produksi ROS dan mengubah keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Keadaan episode apnea/hipopnea yang berulang dan penurunan saturasi oksigen dalam darah dapat mengubah metabolisme sel, seperti iskemia/keadaan reperfusi. Akibatnya integritas kompartemen sel dapat hilang. Dalam keadaan ini zat besi yang dilepaskan dari lisosom dapat memulai atau meningkatkan produksi radikal bebas. Gangguan sel diikuti oleh kerusakan mitokondria, berhubungan dengan hubungan langsung radikal bebas dengan rantai pernapasan. Kedua situasi tersebut menghasilkan akumulasi ROS, yaitu radikal superoksida (O_2^-).

Berdasarkan hasil analisis terdapat perbedaan penurunan kadar F2-

antara penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS dan tanpa OSAS, tetapi secara statistik tidak bermakna (p value=0,751). Rata-



rata penurunan kadar F2-Isoprostan pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS adalah 21,54, sedangkan pada penderita tonsilitis kronis tanpa OSAS adalah 8,81. Menurut hasil penelitian yang dilaporkan oleh Soetjipto D (2007), obstruksi saluran napas dapat menyebabkan OSAS dari 79 sampel usia dewasa didapatkan 64,56% dengan obstruksi multi lokasi. Lokasi yang menyebabkan obstruksi pada dewasa terbanyak pada konka hidung (76,4%), kemudian diikuti orofaring akibat pembesaran tonsil (65,91%) dan velofaring yang disebabkan oleh kelainan palatum (64,81%). Selain itu obstruktif hipoventilasi disebabkan oleh obstruksi parsial aliran udara yang menyebabkan hipoventilasi dan hipoksia (Supriyatno, 2005).

Stres oksidatif telah terlibat dalam berbagai penyakit termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, rheumatoid arthritis, iskemia / reperfusi, penuaan, dan tonsilitis kronis. Spesies oksigen reaktif (ROS) termasuk radikal hidroksil, radikal superoksida, dan hidrogen peroksida, yang diproduksi oleh granulosit teraktivasi, memainkan peran penting dalam banyak proses biokimia seperti pesan intraseluler dalam diferensiasi sel, apoptosis, imunitas, dan pertahanan terhadap mikroorganisme. Sebaliknya, produksi berlebih relatif spesies reaktif ini, yang terjadi pada peradangan, menghasilkan stres oksidatif. Sasaran utama ROS adalah asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel yang menyebabkan

peroksidasi lipid dan pembentukan isoprostan, yang dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel.



Banyak bukti menunjukkan bahwa ROS selama proses inflamasi kronis, memediasi regulasi fungsi patofisiologis tonsil. Reaksi peradangan merupakan penghalang pelindung pertama terhadap infeksi saluran pernapasan bagian atas. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa reaksi inflamasi yang sering terkait erat dengan generasi radikal bebas. Telah ditunjukkan bahwa metabolisme oksidatif granulosit darah tepi diubah pada 30% pasien dengan hipertrofi tonsil dan pada 75-90% pasien dengan tonsilitis rekuren (Tatjana dkk, 2009).

OSAS dikarakterisasi oleh adanya periode collapse saluran napas atas yang berulang dan menimbulkan terjadinya siklus hipoksia/reoksigenasi yang menyebabkan peningkatan pembentukan spesies oksigen oleh stres oksidatif. Radikal bebas oksigen yang terbentuk akan mengkatalis peroksidasi lipid yang akan menghasilkan isoprostan. Penelitian yang dilakukan oleh Carpagnano, dkk (2002), menunjukkan bahwa isoprostan dalam darah perifer dan kondensat hembusan napas dari pasien dengan OSA mengalami peningkatan (Carpagnano, dkk, 2002). Hipoksia adalah suatu keadaan rendahnya konsentrasi oksigen dalam sel atau jaringan yang dapat mengancam kehidupan sel, dapat mengakibatkan cedera sel yang akan menyebabkan peningkatan ROS oleh mitokondria. Sel memiliki pertahanan terhadap serangan dari ROS, dalam bentuk enzim antioksidan, berperan sebagai

yang dapat menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif yang akan membentuk radikal bebas non reaktif. Di



dalam tubuh, radikal bebas menyebabkan proses peroksidasi lipid yang dapat menghasilkan senyawa isoprostan.

Isoprostan merupakan senyawa mirip prostaglandin yang dibentuk in vivo melalui peroksidasi lipid melalui asam lemak tidak jenuh. Isoprostan memiliki beberapa kelebihan dibandingkan biomarker stress oksidatif lainnya, salah satu kelebihanannya yaitu stabil secara kimia. Isoprostan memiliki struktur cincin yang berbeda dan memiliki aktivitas biologis yang kuat.

Vitamin C merupakan salah satu antioksidan yang larut dalam air, memiliki efek sebagai *free radical scavenging* dan menghambat proses peroksidasi lipid (Anitra, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Block dkk (2008) bahwa dosis vitamin C yang diberikan 1000 mg per hari selama dua bulan, dapat menurunkan kadar F2-Isoprostan plasma pada perokok yang overweight, pasien bukan perokok dan pasien sehat bukan perokok (Milne, 2011). Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan oleh durasi intervensi yang kurang lama, kurangnya kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi vitamin C, pasien yang terpapar oleh asap rokok di lingkungan tempat tinggalnya meskipun pasien tidak merokok, dan faktor-faktor ekstrinsik lainnya yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas.

Vitamin C merupakan antioksidan yang efektif dan disebut sebagai sistem pertahanan pertama. Bila askorbat habis, F2-Isoprostan akan

tinggi dalam plasma yang terpapar oleh radikal peroksidasi aqueous, dan vitamin C berfungsi sebagai antioksidan untuk melawan lipid



peroksidasi (Dietrich, 2003). Suplemen antioksidan, perawatan antidiabetes, penghentian merokok, penurunan berat badan, dan bahkan penurunan asupan kalori harian telah terbukti mengurangi pembentukan isoprostan endogen.

C. KETERBATASAN PENELITIAN

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan, sebagai berikut:

Kurangnya pengawasan terhadap penderita setiap hari dalam hal mengkonsumsi vitamin C, termasuk asupan nutrisi yang ada dalam kandungan buah-buahan, minuman dan makanan.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Terdapat penurunan secara tidak signifikan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS setelah pemberian vitamin C.
2. Terdapat penurunan secara tidak signifikan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS setelah pemberian vitamin C.
3. Tidak terdapat perbedaan secara bermakna penurunan kadar F2-Isoprostan plasma pada penderita tonsilitis kronis dengan risiko OSAS setelah pemberian vitamin C terutama pada penderita tonsilitis kronis tanpa risiko OSAS.

B. Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mendapatkan hasil maksimal.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor lain yang mempengaruhi kadar F2-Isoprostan selain vitamin C.



DAFTAR PUSTAKA

- Anitra CC, Margreet C M. 2013. Synthetic or food derived vitamin c are they equally bioavailable Nutrients. 2013;5:4284-304.
- Alfrida. 2009. Gambaran Pola Kuman Aerob dan Anaerob serta Uji Kepekaan Antimikroba di permukaan dan Bagian dalam jaringan tonsil pada tonsilitis Kronis, Karya akhir Pendidikan dokter Spesialis Ilmu penyakit Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala Leher. UNHAS.
- Ali NJ, Pitson DJ, Stardling JR. 1993. Snoring, sleep disturbance and behavior in 4-5 year old. Arch Dis Child; 68:360-6.
- Alain Lurie. 2011. Obstructive sleep apnea in adults : relationship with cardiovascular and metabolic disorders. Basel; New York: Karger, c2011.
- Auckley D, Moallem M, Shaman Z, Mustafa M. 2007. Finding of a Berlin questionnaire survey: comparison between patients seen in asthma clinic versus internal medicine clinic. Sleep Med;30:1-6.
- Bailey BJ and Johnson JT. 2006. Tonsillitis, Tonsillectomy, and Adenoidectomy, in Head and Neck Surgery-Otolaryngology, vol.1, 4th edition, Lippincott Williams dan Wilkins, Philadelphia. p. 1183 – 87.
- Ballenger JJ. 1994. Tonsil, dalam Penyakit Telinga, Hidung, Tenggorok, Kepala dan Leher, Jilid 1, Edisi 13, Alih Bahasa/Editor Staf Ahli Bagian THT FKUI RSCM, Binarupa Aksara, Jakarta. hal. 346 – 52
- Block, G.; Jensen, C. D.; Morrow, J. D.; Holland, N.; Norkus, E. P.; Milne, G. L.; Hudes, M.; Dalvi, T. B.; Crawford, P. B.; Fung, E. B.; Schumacher, L.; Harmatz, P. 2008. Free Radical Biol. Med. 45, 377.
- o A, Hermani B. 2011. Hubungan Obstructive Sleep Apnea dengan Penyakit Sistem Kardiovaskuler. Departemen Ilmu Penyakit



Telinga Hidung Tenggorok. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 2002. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 122(4): 1162–1167.

Cracowski J.K., Baguet J.P. 2003. Isoprostanes: Are they more than physiopathological biomarkers of lipid peroxidation. *Circulation*. 107:222-224.

Cvetkovic T, Vlahovic P, Todorovic M, Stankovic M. 2009. Investigation oxidative stress in patient with chronic tonsillitis. *Auris Nasus Larynx*; 36 (3): 340-4.

Dhingra PL. 2007. Acute and Chronic Tonsillitis, in *Diseases of Ear, Nose, and Throat*, 4th edition, New Delhi, India. hal : 240 –43

Dietrich M, Block G, Benowitz NL. 2003. Vitamin Supplementation Decreases Oxidative Stress Biomarker F2-Isoprostan in Plasma of Nonsmoker Exposed to Environmental Tobacco Smoke. *Nutrition and Cancer*, 45(2), 176-184

Durackova Z. 2010. Some current insights into oxidative stress. *Physiology research*; 59: 459-469.

Fairbanks David N. 2003. Snoring A General Overview with Historical Perspective in Snoring and Obstructive Sleep Apnea. Philadelphia. p:1

Halliwell Barry. 2009. The wanderings of a free radical. *Free radical biology and medicine*. 46: 531-542.

Khan, A.R., Khan, S.A., Arif, A.U., Waheed, R. 2013. Analysis of ENT Diseases at Khyber Teaching Hospital, Peshawar. *Journal of Medicine Sciences*, 21(1), 7-9.

M. 2007. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Arch of Iranian Med*; 10 (2): 215-26.



- Milne, G. L., E. S. Musiek, and J. D. Morrow. 2005. F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*. 10 (Suppl 1): S10–S23.
- Milne, G. L., Yin, H., Hardy, K. D., Davies, S. S., & Roberts, L. J. 2011. Isoprostane Generation and Function. *Chemical Reviews*, 111(10), 5973–5996.
- Mohamed AG, Sabry R, Ali H, Al-Refaey A. 2012. Assessment of malondialdehyde and ascorbic acid serum levels in group of Egyptian children with chronic tonsillitis before and after tonsillectomy. *J Am Sci*; 8(12): 1321-5.
- Montuschi P et al. 2004. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 18, 1791–1800
- Moreno, Sanchez. 2004. Pulsed electric fields-processed orange juice consumption increases plasma vitamin C and decreases F2-isoprostanes in healthy humans. *J Nutr Biochem*. 2004 Oct;15(10):601-7.
- Nastiti Kaswandani. 2010. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) pada Anak. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Volume: 60. Nomor: 7.
- Nourooz-Zadeh J. 2008. Key issues in F2-isoprostane analysis. *Biochemical Society Transactions*, 36(5): 1060–1065.
- Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. 2007. Adult obstructive sleep apnea: Pathophysiology and diagnosis. *Chest*; 132:325-37.
- Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, Kryger MH. 1997. Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography. *Sleep*; 20:232-6.
- Praselina AR. 2019. Prevalensi dan faktor risiko yang berhubungan dengan tonsilitis kronis pada mahasiswa fakultas kedokteran universitas Muhammadiyah Palembang Angkatan 2015-2018. Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.
- Medik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo. 2018. Makassar



- Rusdi B. 2012. Analisis Kuantitatif 15-F2t-Isoprostan dari Plasma Pasien Obstruktive Sleep Apnea (OSA) dengan Metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) menggunakan Teknik Ekstraksi Imunoafinitas. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. Vol.1.No.1.
- Sakka Indo, Sedjawidada Raden, Kodrat Linda, Rahardjo Pratiwi Surti. 2010. Laporan Penelitian: Kadar Immunoglobulin A sekretori pada penderita tonsilitis kronis sebelum dan sesudah tonsilektomi. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
- Sanpardi G, Dehoop J, Mengko SK. 2015. Survei Kesehatan Tenggorok pada Masyarakat Pesisir Pantai Bahu. *Jurnal e-Clinic (eCI)*, Volume 3, Nomor 1.
- Saragih Abdul R. 2007. Mendengkur “The Silent Killer” dan Upaya Penanganannya Dalam Meningkatkan Kualitas Hidup. Dalam Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan Bedah Kepala Leher. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Sasongko PV, et al. 2016. Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) pada pasien Stroke Iskemik. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Vol 5, No 4.
- Sayuti, K. 2015. Antioksidan, Alami dan Sintetik. Andalas University Press.
- Shalihat A. 2015. Hubungan Umur, Jenis Kelamin dan Perlakuan Penataaksanaan dengan Ukuran tonsil pada Penderita TONSilitis Kronis di Bagian THT-KL RSUP. Dr. M. Djamil Padang Tahun 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(3)
- Sharma SK, Sinha VS, Banga A, Pandey RM, Handa KK. 2006. Validation of the Modified Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. 124:281-90: *Indian Journal of Medical Research of Medical Research*
- F. 2016. Stress Oksidatif dan Status Antioksidan pada Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Generasi Kampus* Volume 9, Nomor 2.



- Soetjipto D. 2007. Simposium mendengkur dan Obstructive Sleep Apnea (OSA), another silent killer. Kelompok Studi Seminar Snoring dan OSA PP Perhati-KL Departemen THT FKUI/ RSCM. FKUI Jakarta.
- Sumardi. Hisjam, Barwani. Ryanto, Bambang Sigit. Budiono, Eko. 2006. Sleep Apnea (Gangguan Bernafas Saat Tidur. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV FKUI. Hlm. 2347-2352.
- Supriyatno B, Deviani R. 2005. Obstructive Sleep Apnea Syndrome pada Anak. Sari Pediatric Volume 7. Nomor 2.
- Sutikno B, et al. 2009. Validitas Epworth Sleepiness Scale, Modified Berlin Questionnaire dan Stop Questionnaire Dalam memprediksi Diagnosis Obstructive Sleep Apnea. Jurnal THT-KL.Vol.2, No.3. Hlm 106 - 114
- Tatjana et al. 2009. Investigation of Oxidative Stress in Patients with Chronic Tonsillitis. Auris Nasus Larynx 36 (2009) 340-344.
- Turan H. 2016. Investigation of Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activity in Sleep Apnea Patients. Natural Science and Discovery; 2(2):36-40.
- Valko M, et al. 2007. Free Radical and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. Int J Biochem Cell Biol.
- Weinreich, G, Plein K, Teschler T, Resler J, Teschler H. 2006. Is the Berlin questionnaire an appropriate diagnostic tool for sleep medicine in pneumological rehabilitation? Pneumologie; 60(12):737-742.
- Welch KC, Goldberg AN. 2008. Sleep Disorders. In: Lalwani AK, editor. Current diagnosis & treatment, otolaryngology head and neck Surgery. 2nded. New York: McGraw-Hill Companies LANGE. P.53-47.

Diah. 2010. Hubungan Gangguan Napas saat Tidur (Obstructive Sleep Apnea) dengan Angka Kejadian Stroke Iskemik di RSUD Dr.



Moewardi Surakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Winarsi H. 2011. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, Cetakan ke-5 Penerbit Kanisius. Jogjakarta. P.11-81.

Winarti, Sri. 2010. Makanan Fungsional. Graha Ilmu. Surabaya.

Wysocka et al. 2008. The Impact of The Sleep Apnea Syndrome on Oxidant-Antioxidant Balance in the Blood of Overweight and Obese Patients. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2008, 59, Suppl 6, 761-769.

Yilmaz, T. 2004. The Role of Oxidants and Antioxidants in Chronic Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy in Children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 1053-1058.

Zaini Saragih. 2014. Biomarker Stres Oksidatif Saat Istirahat pada atlet sepakbola profesional Indonesia. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.



Lampiran 1

STATUS PASIEN

NAMA :
JENIS KELAMIN :
UMUR :
PEKERJAAN :
ALAMAT :
NO.TELEPON :

Anamnesis Mendengkur Ya Tidak

Pemeriksaan Fisis Umum:

TD : mmHg

BB : Kg

TB : m

Lingkar Leher : cm

BMI :

- Underweight (<18,5)
- Normoweight (18,5-22,9)
- Overweight (23-24,9)

5-29,9)
>=30)



Pemeriksaan Fisis THT

Pemeriksaan Telinga

Kanan

Kiri

1. Daun telinga :
2. Depan telinga :
3. Belakang telinga :
4. Liang telinga luar :
 - Warna :
 - Edema :
 - Sekret :
 - Serumen :
5. Membran timpani
 - Permukaan :
 - Warna :
 - Perforasi :
 - Pantulan cahaya :

Pemeriksaan Hidung

1. Bagian luar hidung
 - Bentuk :
 - Kelainan kulit :
 - Kolumella :
 - Nares anterior :
 - Fossa kanina :
 - Dinding media/atap orbita
2. Bagian dalam hidung (rinoskopi anterior)
 1. Vestibulum :
 2. Rongga hidung
 - Warna mukosa :
 - Permukaan :
 - Sekret :
 - Edema/polip :
 - Deviasi Septum
 - Belakang (rinoskopi posterior)
 - Kanina :



Palatum molle :
Ujung post. Konka inferior
Ujung post. Konka media
Meatus nasi media
Ostium tuba
Torus tubarius :
Fossa Rosssenmuller
Adenoid :
Tonsila tubaria:

Pemeriksaan Gigi, Mulut, Kerongkongan dan Tenggorok

1. Gigi-geligi

Karies :
Abses :
Gusi :

2. Mulut

Bibir :
Lidah :
Mukosa bukal :
Palatum durum
Uvula :
Palatum molle :

3. Kerongkongan

Orofaring

Dinding dorsal
Mukosa :
Granula :
Deformitas :
Post nasal drips

Dinding lateral

Lateral band
Deformitas
Muskulus faucium
Muskulus anterior :



Arkus posterior

Tonsila Palatina

Warna :

Ukuran Tonsil :

- T1-T1
- T2-T2
- T3-T3
- T4-T4

Detritus :

Kripte :

Perlekatan :

Pemeriksaan Tambahan:

Laboratorium : ada/ tidak ada

CT Scan : ada/tidak ada

Foto Thoraks : ada / tidak ada

Pemeriksaan lainnya :

IV. Diagnosa :

V. Penatalaksanaan :



Kuesioner Berlin

Evaluasi Tidur pada Layanan Primer

Isi data di bawah ini:

Tinggi _____ Umur _____
Berat _____ Pria/Wanita

Penilaian Pertanyaan: semua jawaban dalam kotak adalah nilai positif

Kategori Penilaian:

- Kategori 1 adalah positif jika 2 atau lebih nilai positif pada pertanyaan 1 - 5
- Kategori 2 adalah jika dengan 2 atau lebih nilai positif pada pertanyaan 6 - 8
- Kategori 3 adalah positif jika 2 atau lebih nilai positif pada pertanyaan 9 - 10

Hasil akhir apabila terdapat 2 atau lebih kategori positif, kemungkinan besar anda menderita *sleep apnea*

Kategori 1

1. Apakah anda mendengkur ?

- Ya
- Tidak
- Tidak tahu

Jika anda mendengkur:

2. Sifat mendengkur anda?

- Sedikit lebih keras dari bernapas
- Sama kerasnya dengan berbicara
- Lebih keras dari berbicara
- Sangat keras, terdengar di kamar sebelah

3. Seberapa sering anda mendengkur?

- Hampir setiap hari
- 3 - 4 kali seminggu
- 1-2 kali seminggu
- 1-2 kali sebulan
- Tidak pernah atau hampir tidak pernah



4. Apakah mendengkur anda pernah mengganggu orang lain?

Iya

Tidak

5. Apakah ada yang menyadari bahwa anda berhenti bernapas saat mendengkur ?

Hampir setiap hari

3 - 4 kali seminggu

1-2 kali seminggu

1-2 kali sebulan

Tidak pernah atau hampir tidak pernah

Kategori 2

6. Seberapa sering anda merasa letih dan lesu setelah anda tidur ?

Hampir setiap hari

3 - 4 kali seminggu

1-2 kali seminggu

1-2 kali sebulan

Tidak pernah atau hamper tidak pernah

7. Di waktu anda bangun , apakah anda merasa, letih atau tidak bersemangat?

Hampir setiap hari

3 - 4 kali seminggu

1-2 kali seminggu

1-2 kali sebulan

Tidak pernah atau hampir tidak pernah

8. Apakah anda pernah tekantuk atau tertidur saat mengemudi kendaraan ?

Iya

Tidak

Jika iya, seberapa sering ?

Hampir setiap hari

3 - 4 kali seminggu

1-2 kali seminggu

1-2 kali sebulan

Tidak pernah atau hampir tidak pernah



Kategori 3

9. Apakah anda menderita darah tinggi?

Iya

Tidak

Tidak tahu

10. IMT >30

Iya

Tidak

Nama _____

Alamat _____



Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian



Pemeriksaan Telinga, Hidung, Tenggorok



Persiapan Wash Buffer



Inkubasi plate ke dalam inkubator

KELOMPOK OSAS

| NAMA | UMUR | JENIS KELAMIN | BMI | UKURAN TONSIL | SKOR BERLIN | F2-ISOPROSTAN | |
|------|------|---------------|------|---------------|-------------|---------------|----------|
| | | | | | | SEBELUM | SESUDAH |
| ARS | 24 | L | 21,5 | T3-T3 | OSAS | 147,9569 | 177,866 |
| MF | 19 | L | 22,4 | T2-T2 | OSAS | 113,8654 | 73,7418 |
| PD | 22 | P | 22,6 | T2-T2 | OSAS | 110,5049 | 91,4485 |
| MA | 16 | L | 16,6 | T3-T3 | OSAS | 64,0622 | 49,4484 |
| TH | 17 | P | 18,7 | T2-T2 | OSAS | 136,1976 | 82,5635 |
| EN | 31 | P | 22,6 | T3-T3 | OSAS | 109,4997 | 76,7471 |
| SO | 39 | L | 22,8 | T2-T2 | OSAS | 89,1587 | 45,2203 |
| SA | 16 | L | 24,5 | T3-T3 | OSAS | 66,4582 | 52,2024 |
| SH | 19 | P | 21,4 | T2-T2 | OSAS | 138,9993 | 73,7418 |
| AL | 23 | P | 22,5 | T3-T3 | OSAS | 72,0095 | 15,9765 |
| AP | 18 | P | 21,2 | T3-T3 | OSAS | 163,6412 | 91,8379 |
| MA | 20 | P | 22,8 | T2-T2 | OSAS | 208,3121 | 124,5898 |
| IN | 33 | L | 21,3 | T3-T3 | OSAS | 95,0357 | 190,6267 |
| SA | 17 | P | 19,1 | T2-T2 | OSAS | 108,2616 | 61,8865 |
| NH | 20 | P | 21,4 | T2-T2 | OSAS | 53,8945 | 45,9838 |
| DA | 37 | L | 22,8 | T2-T2 | OSAS | 52,9072 | 32,9513 |
| | 29 | L | 22,7 | T2-T2 | OSAS | 109,7498 | 81,8896 |
| | 23 | P | 21,6 | T3-T3 | OSAS | 130,1992 | 51,2347 |
| | 25 | L | 20,3 | T2-T2 | OSAS | 107,2854 | 160,9246 |
| | 34 | P | 24,8 | T3-T3 | OSAS | 60,4841 | 126,7275 |



KELOMPOK NON OSAS

| NAMA | UMUR | JENIS KELAMIN | BMI | UKURAN TONSIL | SKOR BERLIN | F2-ISOPROSTAN | |
|------|------|---------------|------|---------------|-------------|---------------|----------|
| | | | | | | SEBELUM | SESUDAH |
| WO | 18 | P | 20,2 | T3-T3 | NON OSAS | 53,558 | 48,2643 |
| FA | 17 | P | 18,8 | T2-T2 | NON OSAS | 51,0503 | 52,0095 |
| RA | 37 | P | 20,2 | T2-T2 | NON OSAS | 99,2523 | 36,217 |
| BA | 40 | L | 22,5 | T2-T2 | NON OSAS | 56,0665 | 34,4853 |
| IM | 25 | P | 21,6 | T2-T2 | NON OSAS | 65,0583 | 74,183 |
| NL | 19 | P | 18,9 | T2-T2 | NON OSAS | 60,9474 | 96,0663 |
| HN | 16 | P | 18,8 | T2-T2 | NON OSAS | 55,0199 | 32,7638 |
| AA | 22 | L | 20,9 | T3-T3 | NON OSAS | 54,5525 | 86,4035 |
| IA | 28 | P | 21,4 | T2-T2 | NON OSAS | 95,0357 | 38,9617 |
| LAN | 20 | L | 21,7 | T2-T2 | NON OSAS | 51,6194 | 82,9032 |
| AT | 16 | P | 20,1 | T3-T3 | NON OSAS | 141,1588 | 69,6413 |
| RB | 37 | P | 22,8 | T2-T2 | NON OSAS | 86,4035 | 79,7483 |
| LOA | 26 | L | 22,1 | T2-T2 | NON OSAS | 114,9292 | 80,5632 |
| HR | 21 | L | 20,3 | T2-T2 | NON OSAS | 202,9905 | 88,5983 |
| MR | 19 | L | 21,4 | T2-T2 | NON OSAS | 53,6697 | 47,462 |
| RE | 24 | L | 23,6 | T3-T3 | NON OSAS | 57,6786 | 53,7925 |
| | 16 | P | 20,3 | T2-T2 | NON OSAS | 68,0271 | 135,5107 |
| | 17 | L | 21,6 | T2-T2 | NON OSAS | 127,3483 | 157,4119 |
| | 37 | P | 22,8 | T3-T3 | NON OSAS | 52,6867 | 32,145 |
| | 40 | P | 22,7 | T3-T3 | NON OSAS | 56,8124 | 100,347 |



Lampiran 4. Tabel Hasil Penelitian

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, BMI, ukuran tonsil, dan skor berlin

| Karakteristik Sampel | N | % |
|----------------------|----|------|
| Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | 16 | 40 |
| Perempuan | 24 | 60 |
| Usia | | |
| <20 tahun | 15 | 37,5 |
| 20-25 tahun | 12 | 30 |
| 26-30 tahun | 2 | 5 |
| 31-35 tahun | 3 | 7,5 |
| >35 tahun | 8 | 20 |
| Ukuran Tonsil | | |
| T1-T1 | 0 | |
| T2-T2 | 25 | 62,5 |
| T3-T3 | 15 | 37,5 |

Tabel 2. Penurunan F2-Isoprostan pada pasien dengan risiko OSAS

| Kelompok | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|---------------------------------------|--------|--------------|---------|
| F2-Isoprostan sebelum pemberian Vit.C | 106,92 | 40,21 | 0,064 |
| F2-Isoprostan setelah pemberian Vit.C | 85,38 | 48,05 | |
| T-test | | | |

Tabel 3. Penurunan F2- Isoprostan pada pasien tanpa risiko OSAS

| | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|-----|-------|--------------|---------|
| lum | 80,19 | 39,97 | 0,383 |



| | | |
|---------------------------------------|-------|-------|
| F2-Isoprostan setelah pemberian Vit.C | 71,37 | 34,22 |
|---------------------------------------|-------|-------|

T-test

Tabel 4. Perbandingan penurunan kadar F2-Isoprostan antara pasien dengan dan tanpa risiko OSAS.

| Penurunan F2-Isoprostan | Mean | Std. Deviasi | P-Value |
|-------------------------|-------|--------------|---------|
| Dengan OSAS | 21,54 | 48,92 | 0,751 |
| Tanpa OSAS | 8,81 | 44,19 | |

T-test

