

**SKRIPSI 2018**

**ANALISIS PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PROLOTERAPI DAN  
STEROID TERHADAP PEMULIHAN JARINGAN  
(NEOVASKULARISASI) PADA RUPTUR PARSIAL TENDON  
ACHILLES TIKUS (*Rattus norvegicus*) : STUDI HISTOPATOLOGI**



**OLEH :**

**BUDI SUTIONO**

**C111 15 119**

**PEMBIMBING :**

**dr. Yose Waluyo, Sp. KFR**

**Disusun Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan  
Studi Pada Program Studi Pendidikan Dokter**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**ANALISIS PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PROLOTERAPI DAN  
STEROID TERHADAP PEMULIHAN JARINGAN  
(NEOVASKULARISASI) PADA RUPTUR PARSIAL TENDON  
ACHILLES TIKUS (*Rattus norvegicus*) : STUDI HISTOPATOLOGI**

**2018**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Budi Sutiono**

**C111 15 119**

**Pembimbing:**

**dr. Yose Waluyo, Sp. KFR**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2018**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:


“  
ANALISIS PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PROLOTERAPI DAN  
STEROID TERHADAP PEMULIHAN JARINGAN (DERAJAT  
VASKULARISASI) PADA RUPTUR PARSIAL TENDON  
ACHILLES TIKUS (*Rattus norvegicus*) :

STUDHISTOPATOLOGI”

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Hari, Tanggal : Rabu, 26 Desember 2018  
Waktu : 09.00 WITA  
Tempat : Ruang Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran

Makassar, 26 Desember 2018



(dr. Yose Waluyo, Sp. KFR)

NIP. : 19810922 200912 1002

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Budi Sutiono

NIM : C111 15 119

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Analisis perbandingan efektifitas proloterapi dan steroid terhadap pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles tikus (*rattus norvegicus*) : studi histopatologi”.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Yose Waluyo, Sp. KFR



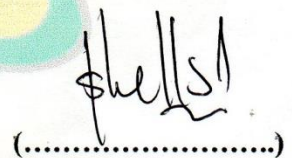
(.....)

Penguji 1 : dr. Firdaus Hamid, Ph.D



(.....)

Penguji 2 : dr. Shelly Salmah, M.Kes



(.....)

**Ditetapkan di** : Makassar

**Tanggal** : 26 Desember 2018

**DEPARTEMEN KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI MEDIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**


**2018**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**Judul Skripsi :**

**“ANALISIS PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PROLOTERAPI DAN  
STEROID TERHADAP PEMULIHAN JARINGAN (DERAJAT  
VASKULARISASI) PADA RUPTUR PARSIAL TENDON  
ACHILLES TIKUS (*Rattus norvegicus*) :  
STUDI HISTOPATOLOGI”**

**Makassar, 26 Desember 2018**



**(dr. Yose Waluyo, Sp. KFR**

**NIP. : 19810922 200912 1002**

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Budi Sutiono  
NIM : C11115119  
Tempat & tanggal lahir : Maros, 21 Mei 1998  
Alamat Tempat Tinggal : Rusunawa 2 Unhas Blok C  
Alamat email : budisutiono01@gmail.com  
Nomor HP : 082292605970

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul: “Analisis Perbandingan Efektifitas Proloterapi dan Steroid Terhadap Pemulihan Jaringan (Derajat Vaskularisasi) Pada Ruptur Parsial Tendon Achilles Tikus (*Rattus norvegicus*) : Studi Histopatologi” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 26 Desember 2018

Yang Menyatakan,

Budi Sutiono

## KATA PENGANTAR



Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan hidayah-Nya telah memberikan kesabaran, kekuatan, dan keikhlasan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sebagai salah satu syarat penyelesaian tugas kepaniteraan pre- klinik di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul: “**Analisis Perbandingan Efektifitas Proloterapi dan Steroid terhadap Pemulihan Jaringan (Derajat Vaskularisasi) pada Ruptur Parsial Tendon Achilles Tikus (*Rattus norvegicus*): Studi Histopatologi**”. Shalawat bertangkaikan salam semoga selalu kita haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, karena diberkat syafaatnya kita dapat terbebas dari zaman kejahiliah. Penelitian ini tidak akan terselesaikan sesuai dengan harapan penulis tanpa adanya bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, dengan penuh kerendahan dan ketulusan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua tercinta, Bapak Dr. M. Nurdin, M.Si. dan Ibu Norma Syukur, S.E. serta saudara-saudara tercinta Azwar Sutiono M,Si dan Chairil Sutiono atas kasih sayang, motivasi, dan doa yang tidak hentinya diberikan kepada penulis.
2. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran.

3. dr. Yose Waluyo, Sp. KFR selaku pembimbing yang dengan kesabarannya memberikan bantuan, bimbingan, dukungan, seta motivasi kepada penulis dalam penyelesaian skripsi..
4. dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan dr. Shelly Salmah, M. Kes. selaku peguji yang telah memberikan saran dan kritikan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi.
5. Dr. dr. Berthi Julian Nelwan, DFM , M. Kes., Sp.PA, Sp.F selaku dokter pembimbing patologi anatomi yang banyak membantu dalam proses penelitian.
6. dr. Muh. Firdaus Kasim, MSc dan Dr. dr. Alfian Zainuddin M.KM selaku dokter pembimbing statistik yang telah memberikan banyak saran dalam penyelesaian skripsi penelitin.
7. Kepala Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin beserta staf Patologi Anatomi yang telah memberikan wadah kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian.
8. Staf Klinik Hewan Satwa Celebes dan Laboratorium Entomologi Fakultas Kedokteran Hasanuddin yang telah banyak memfasilitasi penulis selama proses penelitian.
9. Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan *support* kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Indra, Dhiyah Muthiah Gaffari, dan Nur Alfia Utami sebagai teman seperjuangan penulis yang selalu menemani serta memberikan dukungan kepada penulis.



11. dr.Reza Kurniawan Arta, A.Muh.Taufan, Muh.Multazam, Muh.Fadil Shalih, Nur Jadi, dan Ahmad Fachry Toaha yang banyak berkontribusi dalam penyelesaian skripsi penulis.
12. Keluarga besar Lipid Bilayer yang selalu menjadi tempat yang nyaman bagi penulis untuk saling berbagi, saling memotivasi, dan saling memberikan dukungan terutama dalam proses penyelesaian skripsi.
13. Lakatong Squad Family yang telah memberikan banyak dukungan dan semangat kepada penulis.
14. Teman-teman Brainstem Angkatan 2015 FK UNHAS yang selalu memberikan *support* kepada penulis.
15. Seluruh pihak terkait yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu atas bantuannya dalam penyelesaian skripsi.

Akhir kata, penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini, baik dari isi maupun penyajian. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bersifat membangun senantiasa penulis harapkan dari pembaca. Semoga skripsi ini dapat memberikan maslahat bagi kita semua. Semoga Rahmat dan Hidayah-Nya selalu tercurah kepada kita semua. Amin yaa Rabbal 'alamin.

*Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.*

Makassar, 26 Desember 2018

Penulis

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**DESEMBER 2018**

**Budi Sutiono**

**dr. Yose Waluyo, Sp. KFR**

**Analisis Perbandingan Efektivitas Proloterapi dan Steroid terhadap Pemulihan Jaringan (Derajat Vaskularisasi) pada Ruptur Parsial Tendon Achilles Tikus (*Rattus norvegicus*) : Studi Histopatologi**

### **ABSTRAK**

**Pendahuluan :** Ruptur tendon Achilles adalah suatu kelainan diskontinuitas jaringan tendon yang umumnya disebabkan karena trauma. Kelainan ini mulai meningkat insidensinya dalam beberapa tahun terakhir. Berbagai macam modalitas kini telah banyak diteliti untuk mencari terapi yang paling efektif dalam hal pemulihan jaringan tendon dan salah satunya adalah proloterapi.

**Tujuan :** Untuk mengetahui perbedaan pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon Achilles tikus pasca pemberian proloterapi dan steroid.

**Metode :** Desain penelitian ini menggunakan *randomized post test only control group design*. Dua puluh empat tikus wistar dibagi dalam empat kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol (tanpa diberikan terapi), kelompok terapi dextrose, kelompok terapi steroid, serta kelompok terapi saline. Pemberian terapi diberikan secara injeksi peritendineus dengan total enam kali injeksi dalam interval lima hari sekali. Derajat vaskularisasi dinilai secara histopatologi.

**Hasil :** Kelompok steroid adalah satu-satunya kelompok yang menghasilkan gambaran hipovaskular (pemulihan baik) pada seluruh sampel. Analisis bivariat (Fisher Exact's Test) yang membandingkan kelompok terhadap derajat vaskularisasi menunjukkan hasil sebagai berikut : Dextrose dan kontrol tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $P = 1.00$ ), steroid dan kontrol menunjukkan perbedaan bermakna ( $P = 0.008$ ), saline dan kontrol tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $P = 0.167$ ), dextrose dan steroid menunjukkan perbedaan signifikan ( $P = 0.008$ ), dextrose dan saline tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $P = 0.167$ ), steroid dan saline tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $P = 0.008$ ), dextrose, steroid, dan saline menunjukkan perbedaan signifikan ( $P = 0.001$ )

**Kesimpulan :** Terdapat perbedaan signifikan antara proloterapi dan steroid pada derajat pemulihan jaringan tendon Achilles. Terapi steroid adalah terapi yang paling efektif berdasarkan derajat vaskularisasi (pemulihan jaringan)

**Kata Kunci :** Proloterapi, ruptur parsial tendon, dextrose, steroid, derajat vaskularisasi

ESSAY

FACULTY OF MEDICINE

HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2018

**Budi Sutiono**

**dr. Yose Waluyo, Sp. KFR**

**The Comparative Analysis of the effectiveness of Prolotherapy and Steroid on Tissue Healing (Degree of Vascularization) in Partial Rupture of Achilles Tendon of Rats (*Rattus norvegicus*): Histopathology Study**

### ABSTRACTS

**Introduction:** Achilles tendon rupture is an discontinuity of Achilles tendon tissue which generally caused by trauma . The incidence of this abnormality begins to increase in recent years. Various types of modalities have been studied in order to find the most effective therapy on tendon tissue healing. One of therapy that shows good reliability is Prolotherapy.

**Objective:** To assess the difference of tissue healing (degree of vascularization) on rat with partial rupture of Achilles tendon after treated by prolotherapy and steroid.

**Method:** This study used a randomized post-test only control group design. Twenty-four Wistar rats were divided into four groups that consist of control group (without therapy), dextrose therapy group, steroid therapy group, and saline therapy group. All therapies were given by injection on peritendineus site with the total of six injections at the interval of five days. The degree of vascularization was assessed histopathologically.

**Results:** The only group that showed a good tissue healing in all samples based on the degree of vascularization is steroid therapy group. Bivariate analysis (*Fisher Exact's Test*) compared each group degree of vascularization to other group and it showed the results: Dextrose group and control showed an insignificant difference ( $P = 1.00$ ), steroid group and control showed a significant difference ( $P = 0.008$ ), saline group and control showed an insignificant difference ( $P = 0.167$ ), dextrose group and steroid group showed a significant difference ( $P = 0.008$ ), dextrose group and saline group did not show a significant difference ( $P = 0.167$ ), steroid group and saline group showed a significant difference ( $P = 0.008$ ), and all therapies groups (dextrose, steroid, and saline) showed a significant difference ( $P = 0.001$ )

**Conclusion:** There is a significant difference between prolotherapy and steroids on the degree of vascularization of Achilles tendon tissue. Steroid therapy is the most effective therapy on Achilles tendon tissue healing based on the degree of vascularization.

**Keywords:** Prolotherapy, partial rupture, Achilles tendon, dextrose, steroids, degree of vascularization

# DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>BAB 1</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2</b> .....	5
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1. Tendon Achilles .....	5
2.2 Ruptur Tendon .....	6
2.2.1. Definisi .....	6
2.2.2. Etiologi.....	7
2.2.3. Manifestasi Klinis .....	7
2.2.4. Faktor Resiko .....	8
2.2.5. Klasifikasi .....	8
2.2.6. Diagnosis.....	9
2.2.7. Penatalaksanaan.....	10
2.3 Proses Penyembuhan .....	13
2.4 Proloterapi.....	14
2.4.1 Definisi.....	14
2.4.2 Mekanisme Kerja.....	14

2.5 Steroid.....	16
2.6 Neovaskularisasi.....	17
<b>BAB 3</b> .....	<b>19</b>
<b>KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	<b>19</b>
3.1 Kerangka Teori.....	19
3.2 Kerangka Konsep .....	20
3.3 Hipotesis .....	20
3.3.1 Hipotesis alternatif (Ha) .....	20
3.3.2 Hipotesis nol (Ho).....	20
3.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	20
3.4.1 Ruptur tendon achilles parsial .....	20
3.4.2 Proloterapi .....	21
3.4.3 Steroid .....	21
3.4.4 Saline .....	21
3.4.5 Derajat vaskularisasi .....	22
<b>BAB 4</b> .....	<b>23</b>
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b>23</b>
4.1 Jenis Penelitian.....	23
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	23
4.3 Variabel Penelitian .....	23
4.3.1 Variabel independen .....	23
4.3.2 Variabel dependen .....	23
4.4 Populasi dan Sampel.....	24
4.4.1 Jumlah populasi dan sampel.....	24
4.4.2 Teknik Sampling.....	24
4.5 Kriteria Sampel .....	24
4.5.1 Kriteria inklusi.....	24
4.5.2 Kriteria eksklusi.....	24
4.7 Instrumen Penelitian .....	24
4.7 Prosedur Penelitian.....	26
4.7.1 Tahap persiapan.....	26
4.7.2 Tahap Prerlakuan.....	26
4.7.3 Tahap Pemberian Terapi .....	28

4.7.4 Tahap Analisis Histopatologi .....	29
4.7.5 Tahap pelaporan .....	31
4.9 Metode Pengumpulan Data.....	32
4.10 Analisis Data .....	33
<b>BAB 5</b> .....	34
<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	34
5.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi .....	34
5.2 Analisis Bivariat.....	37
<b>BAB 6</b> .....	42
<b>PEMBAHASAN</b> .....	42
<b>BAB 7</b> .....	48
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	48
7.1 Kesimpulan .....	48
7.2 Saran.....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	50
<b>LAMPIRAN</b> .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Perbandingan Derajat Vaskularisasi Kelompok Kontrol, Dextrose, Sterod, dan Saline .....	36
Tabel 5.2 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Dextrose dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi .....	37
Tabel 5.3 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Steroid dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi .....	38
Tabel 5.4 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Saline dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi .....	38
Tabel 5.5 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Dextrose dan Steroid Terhadap Derajat Vaskularisasi .....	39
Tabel 5.6 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Dextrose dan Saline Terhadap Derajat Vaskularisasi.....	39
Tabel 5.7 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Steroid dan Saline Terhadap Derajat Vaskularisasi .....	40
Tabel 5.8 Hasil Uji Fisher ‘s Exact Test Kelompok Terapi Terhadap Derajat Vaskularisasi ... ..	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tendon Achilles .....	5
Gambar 2.2 Tes Thompson .....	9
Gambar 2.3 Tendon Repair Technique .....	12
Gambar 4.1 Tikus, kandang, serta pakannya .....	25
Gambar 4.2 Pengukuran berat badan tikus .....	27
Gambar 4.3 Pembagian kandang tikus berdasarkan kelompok .....	28
Gambar 4.4 Injeksi ketamine untuk memberikan anestesi .....	28
Gambar 4.5 <i>Handling</i> tikus .....	28
Gambar 4.6 Tenotomi Tendon Achilles tikus .....	28
Gambar 4.7 <i>Hecting</i> untuk menutup luka .....	28
Gambar 4.8 Injeksi dextrose .....	29
Gambar 4.9 Injeski steroid .....	29
Gambar 4.10 Injeksi saline .....	29
Gambar 4.11 Euthanisa pada sampel .....	30
Gambar 4.12 Eksisi jaringan Tendon Achilles .....	30
Gambar 4.13 Fiksasi jaringan tendon dalam formalin 10 % .....	30
Gambar 4.14 Pemeriksaan mikroskopik oleh ahli patologi anatomi .....	31
Gambar 4.15 Sediaan preparat histologi dengan pewarnaan HE.....	31
Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan histopatologi derajat vaskularisasi tendon .....	35



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tendon Achilles atau Tendon Calcaneus adalah tendon terbesar dan terkuat yang terdapat pada tubuh manusia (Kauwe, 2017) Tendon ini berfungsi menggerakkan articulation talocruralis dalam aksi plantarflexi. Tendon Achilles sejatinya merupakan gabungan dari tiga insertio otot yakni m.gastrocnemius, m.soleus, serta m. plantaris. Walaupun tendon Achilles memiliki jaringan yang tersusun padat dan berintegritas, struktur ini memiliki resiko cukup tinggi untuk terkena cedera yang dikenal dengan istilah Ruptur Tendon Achilles (Becher *et al.*, 2018).

Dalam studi epidemiologi, insidensi kasus Ruptur Tendon Achilles terkhusus di negara maju meningkat dalam dua dekade terakhir (Nyssönen *et al.*, 2018) meningkat Ruptur Tendon Achilles diperkirakan mencapai 31,17 kasus per 100.000 per tahun (Wu *et al.*, 2016). Ruptur tendon Achilles lebih sering terjadi pada laki-laki dengan rasio laki- laki : perempuan 1,7:1 sampai 30:1. Prevalensi yang lebih besar ada laki-laki dikarenakan intensitas mereka dalam berolahraga atau pun kerentanan terhadap cedera. Pada umumnya, Ruptur Tendon Achilles akut terjadi pada laki-laki yang bekerja sebagai pekerja profesional dan pada memiliki kebiasaan minggu ketiga/keempat berolahraga rutin (Rasyid, Primadhi and Prasetya, 2016). Insidensi Ruptur Tendon Achilles semakin mengalami peningkatan 1980-an. Berdasarkan hasil studi kohort di Denmark, didapatkan data bahwa pada tahun 1981 angka kejadian kasus Ruptur Tendon Achilles dilaporkan 4,7/100.000 dan pada tahun 2002 melonjak menjadi 32,6 / 100.000. Subjek yang

paling sering terkena ialah pria berusia 30 hingga 39 tahun dan olahraga yang paling rentan menyebabkan kasus ini adalah badminton dengan 83 % presentasenyanya terjadi pada lelaki.

Terapi untuk kasus Ruptur Tendon Achilles meliputi terapi simptomatik serta terapi defenitif. Untuk terapi simptomatik, pasien diberikan analgetik untuk mengurangi rasa nyeri. Selain itu, pemberian obat antipiretik dilakukan untuk kasus yang menimbulkan gejala febris. Prinsip RICE (Rest, Immobilization, Compress, and Elevation) adalah metode paling efektif untuk menangani kasus akut (Nannini, 2016). Terapi defenitif Ruptur Tendon Achilles dapat kita bedakan menjadi terapi non operatif dan terapi operatif. Pada terapi non operatif, *ankle* pasien dibalut dengan *splint* atau *cast* selama beberapa minggu untuk mengoptimalkan proses *wound healing* sambil dilakukan observasi. Terapi operatif merupakan pilhan utama orthopedi saat ini karena terbukti lebih efisien sehingga hasil perbaikan jaringan lebih menjanjikan (Blom *et al.*, 2017). Dalam beberapa dekade terakhir, modalitas-modalitas inovatif untuk pemulihan jaringan mulai berkembang terkhusus untuk jaringan tendon. Metode yang kini banyak menarik perhatian para peneliti di antaranya adalah *ultrasound therapy*, *electropuncture therapy*, *cryotherapy*, *low lesser therapy*, serta *prolotherapy*.

*Prolotherapy* atau proloterapi secara mendasar merupakan suatu modalitas penyuntikan substansi tertentu (Contohnya dextrose) pada struktur yang mengalami lesi/inflamasi (Rabago and Slattengren, 2018) Modalitas ini akan memberikan efek rekonstruksi jaringan lesi sehingga proses pemulihan akan lebih masif dan tentunya dapat meredakan gejala pada penderita utamanya nyeri. Proloterapi terbukti memberikan efektifitas yang tinggi pada penanganan

penyakit-penyakit muskuloskeletal dengan nyeri kronik seperti osteoarthritis, rotator cuff lesion, plantar fasciitis, low back pain, dan Achilles Tendinitis (Trescot, 2018). Dalam suatu penelitian, 37 sampel dengan coccydinia kronik pasca fraktur diberikan proloterapi. Hasilnya, nyeri pada 30 pasien menghilang total setelah dua kali injeksi sementara nyeri pada 7 pasien sisanya berkurang dari skor 2,5-8,5 (Rabago, Slattengren and Zgierska, 2010).

Proloterapi kini semakin populer digunakan oleh para *physician* atau dokter-dokter yang bergelut dalam terapi rehabilitasi. Karena tipe pemberian proloterapi yang berbasis injeksi pada dasarnya sama dengan injeksi steroid topikal, kedua modalitas ini memunculkan pertanyaan terkait efektivitas yang lebih baik. Oleh karena itu, penulis tertarik mengangkat judul skripsi “*analisis perbandingan efektifitas proloterapi dan steroid terhadap pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles tikus (rattus norvegicus) : studi histopatologi*”.

## **1.2 Rumusan masalah**

Bagaimana perbedaan pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada tikus dengan ruptur parsial tendon achilles pasca pemberian proloterapi dan steroid ?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui perbedaan pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada tikus dengan ruptur parsial tendon achilles pasca pemberian proloterapi dan steroid yang dinilai secara histopatologi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles
- b. Mengetahui efek pemberian proloterapi terhadap pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles
- c. Mengetahui efek pemberian steroid terhadap pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles
- d. Mengetahui terapi yang paling efektif (proloterapi atau steroid) terhadap pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada ruptur parsial tendon Achilles.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

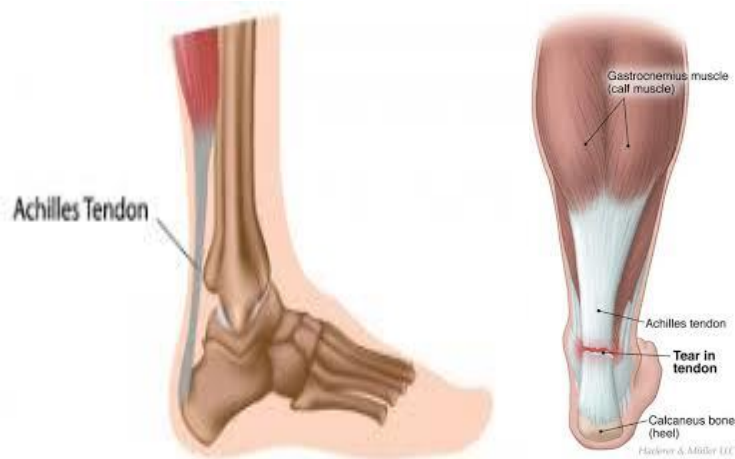
- a. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi baru bagi masyarakat mengenai efektifitas pemberian proloterapi dan injeksi steroid pada ruptur tendon tendon achilles.
- b. Penelitian ini diharapkan menjadi bahan rujukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.
- c. Bagi peneliti secara pribadi, semoga proses serta hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pembelajaran yang berharga dalam hal perkembangan kompetensi peneliti.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tendon Achilles

Tendon merupakan struktur jaringan ikat yang berfungsi menghubungkan tulang dengan otot. Tendon yang terbesar dalam tubuh manusia adalah tendon achilles. Tendon ini sejatinya merupakan penyatuan dari tiga insertio otot cruris yakni m. gastrocnemius, m. soleus, serta m. plantaris. Tendon menginsersi masuk ke daerah rectangular di bagian tengah permukaan posterior calcaneus. Ruang antara tendon dan tuberositas calcaneus diisi oleh bursa retrocalcanea. Tendon achilles tidak terlihat sampai otot soleus berinsersi masuk ke tendon gastrocnemius sekitar kurang lebih 3-4 cm di bagian distal (Schweitzer ME, Karasick D. MR, 2000).



Gambar 2.1 Tendon Achilles

Tendon tersusun atas komponen jaringan yakni 30% jaringan kolagen serta 2% elastin yang terdapat di matriks proteoglikan ekstraseluler dan terdiri atas 58-70% air. Kolagen berjalan paralel satu sama lain dan bergabung di tendon

achilles. Bagian terkecil dari kolagen adalah kolagen fibril dan tenosit. Beberapa kolagen fiber terikat bersama membentuk lapisan dalam tendon disebut fascia. Endotenon mengelilingi fascia untuk menstabilkan dan mengikat tendon achilles. Endotenon terikat bersama oleh lapisan tendon terakhir yang disebut peritendon. Peritendon di bentuk oleh 3 lapisan, epitenon, mesotenon dan paratenon. Epitenon adalah lapisan terdalam yang paling dekat dengan endotenon yang terdiri dari saraf, pembuluh darah dan limfatik ((Kvist M, Jarvinen M, 1980). Tendon achilles menerima aliran pembuluh darah dari 3 regio: 1) musculotendinous junction, 2) paratenon yang mengelilingi tendon dan 3) osteotendinous junction. Bagian yang kaya pembuluh darah terdapat di anterior sedangkan yang miskin pembuluh darah terdapat di bagian tengah dan posterior distal dari tendon achilles (Bleakney RR, White LM, Maffuli N ). Tendon achilles dinervasi oleh saraf yang terdapat di muskulus dan sedikit di fascia saraf kutan, dan sebagian dari *n.suralis*. Saraf didalam tendon jumlahnya relatif sedikit, mengikuti aliran pembuluh darah sepanjang aksis tendon, beranastomosis satu sama lain secara oblik dan *transversal* mengikuti serat saraf dan berakhir di saraf sensoris (Jozsa L, Kannus L, 1997).

## **2.2 Ruptur Tendon**

### **2.2.1. Definisi**

Ruptur tendon didefinisikan sebagai diskontunitas atau terpisahnya jaringan ikat tendon sehingga menyebabkan gangguan fungsional dalam pergerakan. Ruptur tendon achilles (parsial atau komplet), merupakan salah satu gangguan pada tendon achilles yang disebabkan karena trauma atau karena penggunaan

berlebih dari tendon achilles. Gangguan yang terjadi ialah plantarflexi *articulation talocruralis* (Bleakney RR, White LM, Maffuli N, 2014)

### **2.2.2. Etiologi**

Etiologi ruptur tendon achilles bersifat multifaktorial. Salah satu kausanya adalah proses degeneratif, hipoksia degeneratif (nekrotik) pada tendon yang ruptur. Perubahan ini disertai tingkat aktivitas yang tinggi, dan hal ini menjelaskan kenapa puncak kejadian berhubungan dengan olahraga pada kelompok umur paruh baya. Keausan mekanis dan kekuatan berlebih (mikrotrauma) menyebabkan kelemahan tendon permanen dan regenerasi tendon yang tidak lengkap. Terdapat bukti penggunaan kortikosteroid sistemik dan lokal merupakan faktor risiko terjadinya ruptur tendo achilles. Terdapat laporan kasus fluorokuinolon terkait ruptur tendon dan bukti laboratorium tentang efek negatif 8 fluorokuinolon pada tenosit. Namun tidak ada kesimpulan yang jelas tentang perannya dalam manusia. Ruptur tendon achilles dapat dikaitkan dengan penyakit sistemik seperti diabetes mellitus, gout, lupus eritematosus, rheumatoid arthritis, dan hiperparatiroid. Mikro trauma yang berulang juga merupakan factor resiko terjadinya ruptur tendon achilles. Teori mekanik disebut sebagai penyebab terutama pada pasien muda dan sehat. Pada teori ini tendon sehat dapat ruptur oleh karena makrotrauma pada kondisi fungsi dan anatomi tertentu (Olsson N, 2013).

### **2.2.3. Manifestasi Klinis**

1. Sensasi bunyi pop
2. Nyeri yang hebat

3. Memar
4. Terdapat kelemahan
5. Ketidakmampuan untuk menggunakan bagian atau kaki yang terkena
6. Ketidakmampuan untuk memindahkan bidang yang terlibat
7. Ketidakmampuan untuk menanggung beban
8. Terdapat deformitas

#### **2.2.4. Faktor Resiko**

1. Umur : 30-50 tahun
2. Jenis kelamin
3. Obesitas
4. Olahraga
5. Riwayat ruptur tendon sebelumnya
6. Penyakit tertentu (arthritis)

#### **2.2.5. Klasifikasi**

Secara anatomi, cedera ruptur tendon achilles dapat dibagi menjadi cedera insersional serta cedera noninsersional. Ruptur tendon achilles termasuk area noninsersional. Selain ruptur tendon achilles, yang termasuk area noninsersional tendinosis achilles, paratendinitis achilles, dan tendinopati adesif. Sedangkan yang termasuk area insersional adalah insersional bursitis retrocalcanea, bursitis retroachilles, fascitis tendo achilles distal, fraktur avulsi calcaneus (Wijesekera NT, Calder JD, Lee JCL,2011).. Berdasarkan keparahan dan derajat retraksinya,

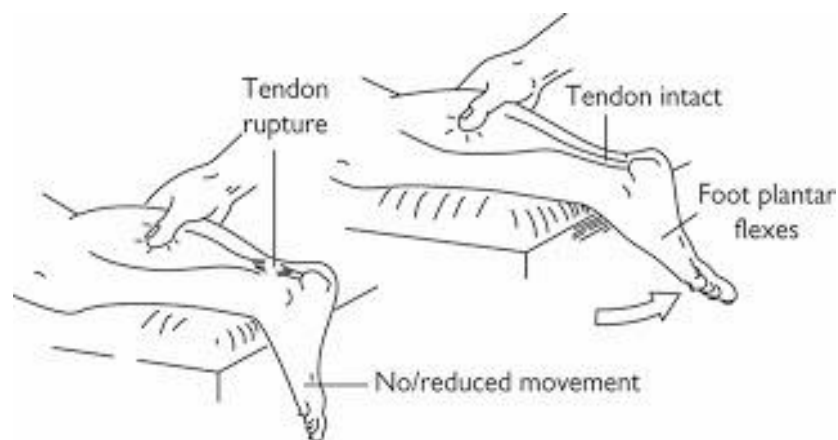


ruptur tendon achilles dibagi menjadi 4 tipe. Tipe 1 ruptur parsial kurang dari sama dengan 50%., tipe II ruptur komplet dengan celah tendo kurang dari sama dengan 3 cm, tipe III ruptur komplet dengan celah tendo 3-6 cm, tipe IV ruptur komplet dengan defek lebih dari 6 cm (ruptur yang terabaikan) (Buono AD, Chan O, Maffulli,2012).

## 2.2.6. Diagnosis

### A. Pemeriksaan Kllinis

Tes yang sering digunakan untuk mendiagnosis ruptur tendon Achilles adalah tes Thompson dan tes matles. Kedua tes ini memiliki sensitivitas masing-masing 0.96 dan 0.88 serta spesifisitas 0.93 dan 0.85. Tes Thompson dikenal juga sebagai tes simmond atau calfsqueeze. Pasien posisi terlentang dan pemeriksa meremas otot betis yang terkena cedera. Jika tendon utuh, kaki akan plantar-fleksi, tetapi jika tendon ruptur akan ada reaksi minimal bahkan tidak ada reaksi sehingga dikatakan hasilnya positif. Pada uji matles, pasien diminta memfleksikan kedua lutut dan diamati perubahan posisi kaki. Tes ini positif jika kaki di sisi cedera bergerak netral atau dorsofleksi (Olsson N,2013).



Gambar 2.2 Tes Thompson

## **B. Pemeriksaan Radiologis**

Pencitraan juga dapat menunjang diagnosis ruptur tendon Achilles. Sebelum ada pemeriksaan USG dan MRI, pemeriksaan radiografi jaringan lunak merupakan pemeriksaan yang paling sering dilakukan untuk mencari adanya tanda kager's triangle fat pad pada gangguan tendon achilles (Bleakney RR, White LM, Maffuli N, 2014).. Foto polos radiografi banyak tersedia di layanan kesehatan, terjangkau, murah dan terkadang memberi informasi pada beberapa pasien dengan nyeri pada tumit (Buono AD, Chan O, Maffulli,2012). Namun foto polos tidak terlalu dirokemndasikan karena tidak dapat memberikan gambaran yang jelas untuk jaringan lunak seperti tendon. Pemeriksaan USG dan MRI dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis secara akurat, namun jarang diperlukan pada kasus dengan temuan klinis yang khas. Pemeriksaan USG dan MRI diperlukan untuk membantu ketika diagnosis meragukan. Sehingga pemeriksaan USG dan MRI tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin. Pemeriksaan USG membantu membedakan tendinitis, paratendinitis, degenerasi, ruptur sebagian (parsial) maupun ruptur komplet (Olsson N, 2013).

### **2.2.7. Penatalaksanaan**

Tatalaksana ruptur tendon Achilles berupa tindakan operatif mau pun non operatif. Berdasarkan derajat keparahan, penanganan ruptur tendon Achilles diklasifikasikan menjadi beberapa tipe. Tipe I dengan tindakan konservatif, tipe II dengan *end to end* anastomosis, tipe III dengan *tendon graft flap, possible synthetic graft, V-Y advancement, Bosworth turndown*, tendon transfer atau

kombinasi. Sedangkan tipe IV dengan reseksi gatrocnemius, *turndown*, *tendon transfer*, *free tendon graft*, *synthetic graft* atau kombinasi.

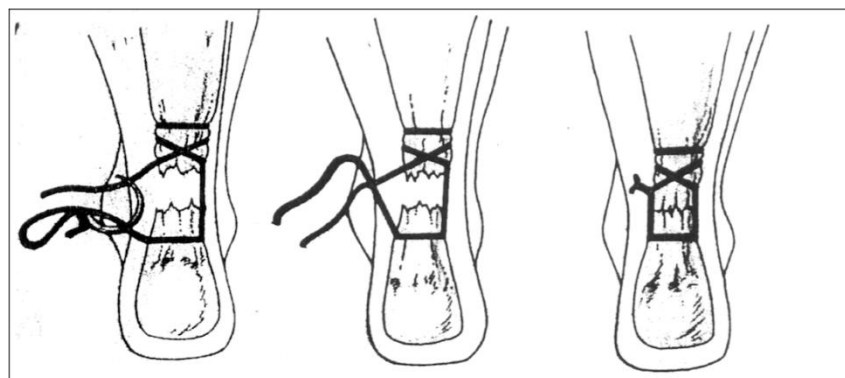
### **A. Tindakan Non Operatif**

Tindakan non operatif atau konservatif menggunakan gips panjang di kaki dengan posisi lutut tertekuk/fleksi dan tumit di equinus (selama 2-3 minggu). Pemasangan gips pendek di kaki selama 8 minggu. Pasien tidak boleh menumpu beban selama 6 minggu pertama. Pendekatan terkini dengan menggunakan *bruce* fungsional dengan penahan beban sedang. Tindakan ini merupakan protokol yang agresif, yaitu dengan menggunakan penjepit fungsional atau *boot pra-fabrikasi*. Pasien dimulai dengan menaikkan pergelangan kaki plantar fleksi sampai 45 derajat. Kemudian secara bertahap diturunkan menjadi netral (6 sampai 12 minggu). Latihan plantar fleksi aktif dengan dorsofleksi selama beberapa waktu dan kemudian menjalani protokol penguatan yang lebih agresif (Pillen S, 2010).

### **B. Tindakan Operatif**

Tindakan operatif berupa teknik operasi terbuka, operasi terbuka terbatas, dan perkutaneus. Tindakan operasi terbuka dengan membuat sayatan memanjang sekitar 1 cm di medial ke tendon dengan menghindari iritasi dialas kaki. Sayatan dilakukan melalui kulit dan jaringan subkutan selubung tendon (*paratenon*). Perawatan yang hati-hati di *paratenon* penting untuk proses penyembuhan tendon. Ujung tendon dilakukan *debridement* dan kemudian dijahit dengan *nonabsorbable*. Terdapat kontroversi untung rugi dilakukan jahitan di *epitenon*.

Perlu diperhatikan tekanan akibat tindakan sehingga harus dipikirkan adanya kolateral dari bagian sisi yang lain. Plantaris sering digunakan sebagai suplemen lokal jika jaringan achilles miskin nutrisi. Gangguan yang signifikan dan ruptur yang kronis mengakibatkan fungsi tendon dialihkan ke fleksor longus digitorum, fleksor longus hallucis, atau peroneal. Teknik perkutan lebih populer. Beberapa perangkat (*Integra Achillon, Teno-Lig*) dipromosikan untuk meminimalkan risiko terjepitnya saraf sural yang merupakan komplikasi utama tindakan perkutan ini. Biasanya insisi kecil (1 cm) dibuat di lokasi ruptur (baik melintang atau membujur) yang memungkinkan ruptur dapat terlihat. Tendon bagian proksimal dijepit dan dijahit perkutan melalui tendon yang lebih proksimal dan ditarik masuk ke selubung tendon. Proses ini diulang di bagian distal dan kemudian jahitan ini diikat bersama-sama (Buono AD, Chan O, Maffulli, 2012)( Pillen S, 2010). Teknik terbuka yang terbatas menggunakan elemen hibrid terbuka dan teknik perkutan untuk meminimalkan gangguan jaringan. Prinsip fiksasi stabil, panjang tendon yang tepat, penanganan jaringan lunak secara hati-hati, dan perlindungan terhadap struktur saraf harus selalu dilakukan (Buono AD, Chan O, Maffulli, 2012).



Gambar 2.3 *Tendon Repair Technique*

### **2.3 Proses Penyembuhan**

Proses penyembuhan tendon yang mengalami cedera berlangsung baik secara intrinsik mau pun ekstrinsik. Penyembuhan intrinsik didukung oleh suplai intrinsik yang memasok kira-kira seperempat dari volume tendon. Penyembuhan ekstrinsik adalah hasil dari stimulasi jaringan peritendinous untuk proses penyembuhan. Proses ini bertanggung jawab untuk pembentukan adhesi tendon untuk semua struktur yang berdekatan dari luka menjadi satu dan terbentuk *scar*. Telah terbukti secara eksperimental bahwa suplai darah intrinsik tidak cukup untuk mendukung penyembuhan utama tendon dalam banyak kasus. Penyembuhan tendon didalam selubung lebih lama dibandingkan dengan penyembuhan bagian tendon diluar selubung. Proses penyembuhan tendon terdiri dari beberapa fase sebagai berikut :

#### **Fase inflamasi (0-10 hari)**

Urutan biologis ini sama dengan penyembuhan luka pada umumnya, kecuali dalam kasus ini, penyembuhan berlangsung lebih lambat. Bahkan, lima sampai tujuh hari setelah terluka, tendon menjadi lebih lemah.

#### **Fase proliferasi (4-21 hari)**

Sebuah kalus fibrovaskular terbentuk di sekitar tendon dan menyatukan semua struktur luka menjadi satu bagian.

#### **Fase maturasi (28-120 hari)**

Orientasi longitudinal dari fibroblast dan fiber dimulai. Pada 45 hari, kolagen lisis dan pembentukan kolagen mencapai kesetimbangan. Pada 90 hari, pembentukan awal bundel kolagen mulai terlihat dan pada 120 hari bundel ini tampak seperti yang terlihat pada tendon normal (Ted.SStashak, 2012).

## 2.4 Proloterapi

### 2.4.1 Definisi

Proloterapi adalah suatu metode pengobatan untuk kasus-kasus penyakit musculoskeletal yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Istilah proloterapi berasal dari bahasa asing yakni *Proliferation Therapy* yang juga dikenal dengan nama *Regenerative Injection Therapy* (RIT) atau *Sclerotherapy* (Trescot, 2018). Proloterapi adalah suatu teknik injeksi dengan menggunakan senyawa tertentu ke dalam ruang artikular, ligamen, atau tendon. Senyawa atau injektan yang paling sering digunakan dalam metode ini adalah *hyperosmolar dextrose*, *morrhuate sodium*, serta *Phenol-glycerine-glucose*. (Distel and Best, 2018). Sejak diterapkannya metode ini untuk pertama kali di tahun 1955 hingga sekarang, terbukti bahwa proloterapi menunjukkan progresivitas yang signifikan dalam proses penyembuhan penyakit. Efektifitas pemberian proloterapi dapat kita pada pasien dengan penyakit gangguan otot dan tulang, terutama kasus *Low Back Pain (LBP)*, *Osteoarthritis*, serta *Tendinopathy* (*Achilles ruptur*, *epicondylosis*, *plantar fasciitis*) (Rabago and Slattengren, 2018).

### 2.4.2 Mekanisme Kerja

Hingga saat ini, mekanisme kerja dari senyawa proloterapi masih belum dapat diterangkan secara jelas. Namun, secara umum hipotesis yang berkembang dan diduga kuat terkait mekanisme tersebut adalah munculnya respon inflamasi. Ketika senyawa proloterapi (*dextrose*, *P2G*, *morrhuate sodium*) diinjeksikan ke ruang artikular, tendon, atau ligamen maka senyawa tersebut akan berperan sebagai benda asing dalam tubuh. Seperti yang kita ketahui, saat benda asing menginvasi jaringan, maka tubuh akan merespon dengan proses inflamasi.

Senyawa ini akan menginisiasi peningkatan produksi *growth factor* (Rabago and Slattengren, 2018) Larutan hypertonic dextrose akan merangsang pembentukan *growth factor* berupa *platelet-derived growth factor*, *transforming growth factor beta*, *epidermal growth factor*, *basic fibroblast growth factor*, serta *insulin-like growth factor* (Yoshii *et al.*, 2014). Faktor-faktor inilah yang memegang peranan penting terhadap pemulihan jaringan. Proses pemulihan yang paling mencolok ialah meningkatnya deposisi serat kolagen, terutama kolagen tipe 2 yang berperan menstabilisasi kartilago (tulang rawan). Rekonstruksi jaringan yang terjadi selama proses inflamasi akan memicu peningkatan kualitas biomekanikal sendi sehingga sendi akan lebih presisi dalam melakukan gerakan. Selain itu, larutan proloterapi memiliki efek dalam mensklerosiskan pembuluh darah sehingga kadang disebut *sclerosing therapy*. Pembentukan klaster pembuluh darah baru (neovaskularisasi) berkorelasi terhadap sensasi nyeri yang dirasakan oleh pasien. Oleh karena itu, pemberian proloterapi akan menekan neovaskularisasi jaringan tendon sehingga menurunkan rasa nyeri yang dirasakan oleh pasien (Jensen *et al.* 2008).

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan keefektifan penggunaan 10 % *dextroses* sebagai senyawa proloterapi untuk kasus lateral epondylitis, *low back pain*, serta osteoarthritis genu. Pemberian senyawa *dextrose* dengan konsentrasi melebihi 10 % akan menginduksi respon inflamasi jaringan seketika (Yoshii *et al.*, 2014). Hal ini disebabkan pemberian *dextrose* dengan konsentrasi lebih dari 10 % akan memicu terciptanya gradient osmotik (pekat) di luar sel pada titik penyuntikan. Fenomena ini akan menginduksi perpindahan cairan intrasel yang akan menyebabkan sel kekurangan air (dehidrasi) dan akhirnya melisiskan sel tersebut. Hasil dari proses lisis inilah yang merangsang respon inflamasi dan

pembentukan faktor-faktor pertumbuhan (Jensen K, et al,2008).

## 2.5 Steroid

Steroid merupakan terpenoid lipid yang dikenal dengan empat cincin kerangka dasar karbon yang menyatu. Struktur senyawanya pun cukup beragam. Perbedaan tersebut disebabkan karena adanya gugus fungsi teroksidasi yang terikat pada cincin dan terjadinya oksidasi cincin karbonnya (Samejo dkk., 2013). Steroid berperan penting bagi tubuh dalam menjaga keseimbangan garam, mengendalikan metabolisme dan meningkatkan fungsi organ seksual serta perbedaan fungsi biologis lainnya antara jenis kelamin. Tubuh manusia memproduksi steroid secara alami yang terlibat dalam berbagai proses metabolisme. Sebagai contoh steroid dari garam empedu, seperti garam deoksikolik, asam kholik dan glisin serta konjugat taurin yang berfungsi memperlancar proses pencernaan (Bhawani dkk., 2011). Kortikosteroid merupakan obat anti inflamasi yang serupa dengan kortisol. Kortisol merupakan hormon steroid alami pada manusia yang disintesis dan disekresi oleh korteks adrenal. Efek antiinflamasi dari obat kortikosteroid dapat pula berpengaruh terhadap sel imunokompeten seperti sel T, makrofag, sel dendritik, eosinofil, neutrofil, dan sel mast yang bekerja dengan menghambat respons inflamasi dan menyebabkan apoptosis dari berbagai sel tersebut (Smoak & Cidlowski, 2008).

Berdasarkan sumbernya steroid dibedakan atas steroid sintetis dan alami. Steroid sintetis yang umum digunakan adalah glukokortikosteroid, estrogen, metilprednisolon, kortikosteroid, androgen, squalamine dan hydrocortisone. Senyawa ini juga digunakan untuk pengobatan penyakit akibat kelebihan atau



kekurangan hormon, penyakit berbahaya serta penyakit lainnya seperti radang sendi dan alergi (Bhawani dkk., 2011).

Deksametason merupakan salah satu obat kortikosteroid yang masuk ke dalam kelompok glukokortikoid sintetik yang memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresif, yang mana hal tersebut mendorong semakin dikembangkannya berbagai steroid sintetik dengan aktivitas anti inflamasi dan immunosupresif (Katzung *et all*, 2013).

Deksametason yang banyak beredar merupakan deksametason sintesis dengan efek terapi yang lebih cepat dari senyawa alaminya. Mudahnaya mendapatkan deksametason dan efek terapi yang cepat, banyak menimbulkan penyalahgunaan deksametason. Luasnya penggunaan kortikosteroid dijelaskan oleh Aziz (2006) bahwa dalam dunia kedokteran penggunaan kortikosteroid memiliki cakupan yang luas, akibatnya menyebabkan ketidaksesuaian dengan indikasi maupun dosis serta lama pemberian, misalnya sebagai obat untuk menambah nafsu makan dalam waktu yang lama dan berulang sehingga bisa memberikan efek samping yang tidak diinginkan.

## **2.6 Neovaskularisasi**

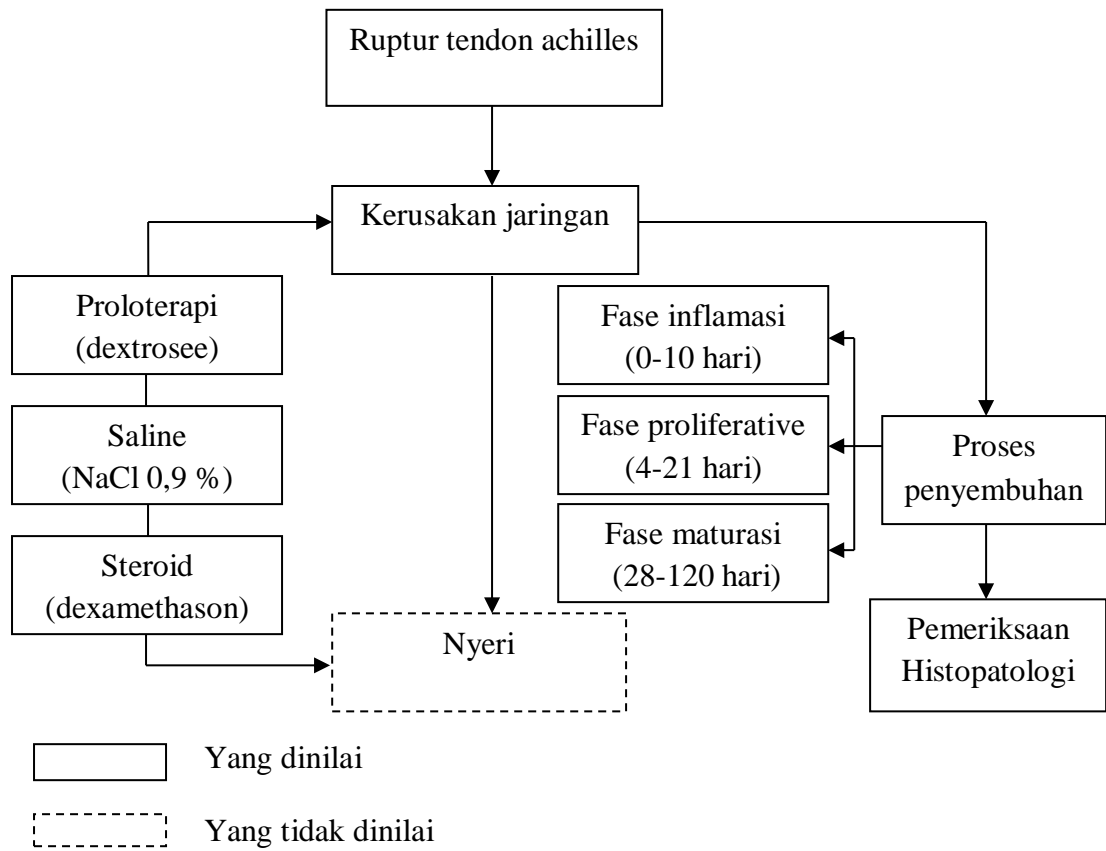
Neovaskularisasi adalah suatu proses pembentukan pembuluh darah baru pada tahap remodeling jaringan pasca terjadinya inflamasi. Mekanisme ini dipicu saat terbentuk sumbat platelet yang menyekresi TGF- $\beta$ . platelet-derived growth factor (PDGF), dan fibroblast growth factor (FGF) .Respon untuk hipoksia adalah pembentukan substansi vascular endothelial growth factor (VEGF), dimana penggabungannya dengan sitokin lain akan meginduksi sel endotel untuk meimicu

proses derajat vaskularisasi yakni perbaikan pembuluh darah yang rusak disertai proses pembentukan bakal pembuluh darah. Awalnya, pusat luka relative avaskular karena hanya bergantung semata-mata dari difusi kapiler yang tidak rusak di tepi luka. Sebagai hasil pembentukan derajat vaskularisasi, jaringan pembuluh darah yang kaya akan kapiler akan terbentuk di seluruh luka dari cabang pembuluh yang sehat. Pembentukan pembuluh darah melalui dua proses yakni vaskulogenesis prekursornya oleh sel endotel (angioblas) dan angiogenesis, pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya akan mengeluarkan tunas kapiler untuk membentuk pembuluh darah baru. Tahap pertama ialah degradasi membran basalis dan matriks ekstraseluler (ECM). Tahap kedua Migrasi endotel menuju suatu rangsang angiogenik. Tahap ketiga yakni proliferasi endotel dibelakang ujung terdepan sel yang migrasi (mitosis). Tahap keempat adalah pengaturan dan maturasi berupa rekrutmen perisit pembuluh darah atau sel otot polos . Tahap terakhir yaitu peningkatan permeabilitas karena celah interseluler dan meningkatnya transitoris. Adanya peningkatan permeabilitas memungkinkan terjadinya deposisi protein plasma di dalam matriks ekstraseluler dan menyediakan stroma cadangan untuk pertumbuhan fibroblast dan sel endotel ke arah dalam, peningkatan ini juga menimbulkan edema yang terjadi pada jaringan granulasi (Kumar 2007).Derajat vaskularisasi dalam proses pemulihan jaringan akan mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Pada fase awal proses penyembuhan, jaringan giat melakukan angiogenesis (neovaskularisasi) sehingga tampakan histopatologi yang nampak adalah hipervaskular. Pada fase terminal *tendon healing*, angiogenesis semakin mengalami regresi hingga akhirnya menampakkan gambaran hipovaskular dan inilah tanda dari proses penyembuhan.

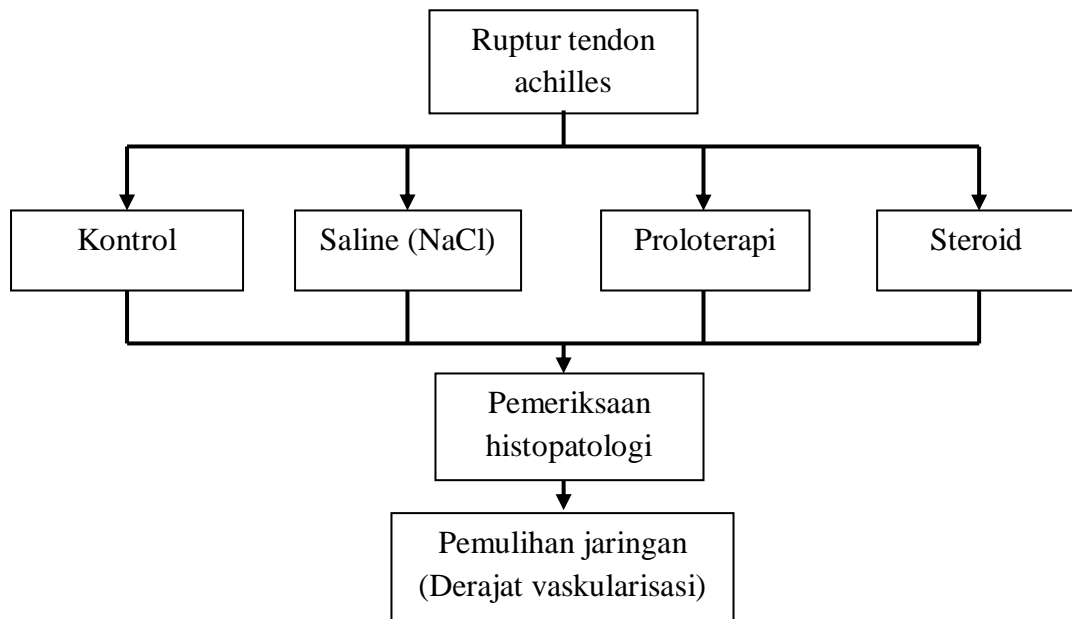
## BAB 3

# KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis

#### 3.3.1 Hipotesis alternatif (Ha)

Hipotesis alternatif (Ha) penelitian ini adalah pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) tikus yang diberikan proloterapi lebih baik dibandingkan tikus yang diberikan steroid.

#### 3.3.2 Hipotesis nol (Ho)

Hipotesis nol (Ho) penelitian ini adalah pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) pada tikus yang diberi proloterapi lebih buruk atau sama dengan dengan tikus yang diberikan steroid.

### 3.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

#### 3.4.1 Ruptur tendon achilles parsial

Definisi ; insisi yang dilakukan pada tendon achilles tikus dengan panjang 1 mm dan kedalaman setengah dari ketebalan tendon tikus.

Cara ukur : tenotomi parsial diukur oleh dokter hewan yang berkompeten

Hasil ukur : tendon achilles tikus mengalami ruptur parsial

### **3.4.2 Proloterapi**

Definisi: proloterapi merupakan teknik injeksi regeneratif non-bedah yang menggunakan sejumlah kecil larutan iritasi ke daerah yang nyeri dan yang mengalami degenerasi seperti sendi, ligamen, dan di ruang sendi yang berdekatan selama beberapa sesi perawatan untuk meningkatkan pertumbuhan sel normal dan jaringan. Larutan yang digunakan dalam penelitian ini adalah dextrose 10% dengan dosis keseluruhan 0,15 ml dengan pemberian dua kali injeksi dalam satu kali perlakuan.

Cara ukur : terapi ini dilakukan pada tikus dengan memberikan injeksi sebanyak delapan kali dengan interval pemberian tiap lima hari.

### **3.4.3 Steroid**

Definisi : steroid yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu dexametason injeksi dengan dosis 0,15 ml tiap satu kali perlakuan.

Cara ukur : terapi ini dilakukan pada tikus dengan memberikan injeksi sebanyak delapan kali dengan interval pemberian tiap lima hari.

### **3.4.4 Saline**

Definisi : Saline yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu larutan fisiologis NaCl 0,9 % dengan dosis 0,15 ml tiap satu kali perlakuan.

Cara ukur : terapi ini dilakukan pada tikus dengan memberikan injeksi sebanyak delapan kali dengan interval pemberian tiap lima hari.

### 3.4.5 Derajat vaskularisasi

Definisi : Tingkatan pembentukan kluster kapiler tendon achilles yang mengalami ruptur tendon achilles parsial.

Alat ukur : pemeriksaan histopatologi

Cara ukur : Kluster kapiler diukur secara mikroskopik dengan pemeriksaan histopatologi di bawah mikroskop dengan pewarnaan hematoxyclin-eosin(HE).

Skala ukur : Metode *scoring* yang mengacu pada *Bonar Score* (Penilaian khusus tendinonapati). Dari hasil penilaian histoptologi maka akan didapatkan derajat vaskularisasi : Hipovaskular = Terdapat <2 kluster kapiler per 10 lapangan pandang besar, Hipervaskular 1= Terdapat 2-3 kluster kapiler per 10 lapangan pandang besar , Hipervaskular 2 = Terdapat >3 kluster kapiler per 10 lapangan pandang besar .

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni (*true experimental design*) di laboratorium secara *in vivo* menggunakan rancangan *randomized post test only controlled group design* dengan menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian. Penelitian ini menggunakan empat kelompok perlakuan. Menurut rumus Federer didapatkan  $r \geq 6$ . Jumlah sampel di setiap kelompok adalah 6 dengan 4 sampel cadangan. Pada penelitian ini terdapat empat kelompok perlakuan sehingga sampel yang dibutuhkan sebanyak 28 sampel.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Klinik Hewan. Penelitian ini dilakukan dalam waktu dua bulan.

#### **4.3 Variabel Penelitian**

##### **4.3.1 Variabel independen**

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian proloterapi, steroid dan normal saline pada ruptur tendon achilles parsial pada tikus.

##### **4.3.2 Variabel dependen**

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah pemeriksaan histopatologi (pembentukan serat kolagen) tikus yang mengalami ruptur tendon achilles parsial.

## **4.4 Populasi dan Sampel**

### **4.4.1 Jumlah populasi dan sampel**

Populasi penelitian ini adalah tikus jantan. Sedangkan sampel yaitu populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

### **4.4.2 Teknik Sampling**

Cara pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *simple random sampling* (sampel acak sederhana). Teknik kontrol yang digunakan pada penelitian ini adalah teknik konstansi karakteristik terhadap variabel sekunder. Variable sekunder /kendali yang berpotensi merancukan hasil penelitian diseragamkan yaitu strain, umur, jenis kelamin, dan berat badan tikus.

## **4.5 Kriteria Sampel**

### **4.5.1 Kriteria inklusi**

1. Berat badan 200-300 gram
2. Usia 8-12 minggu
3. Jenis tikus jantan

### **4.5.2 Kriteria eksklusi**

1. Tikus mati pada saat perlakuan

## **4.7 Instrumen Penelitian**

Instrumen yang akan digunakan dalam penelitian ini antara lain :

- a. Alat dan bahan
  - Tikus
  - Pakan standar tikus
  - Kandang tikus



- Wadah pakan dan minum
- Ketamin
- Alat cukur bulu
- Antiseptik
- Pisau bedah
- Jarum suntik
- 0,9% sodium klorida
- Scalpel
- Dextrose
- Steroid (dexametasone)
- Citoject



Gambar 4.1 Tikus, kandang, serta pakannya

- b. Alat dan bahan pemeriksaan sampel
- Mikroskop
  - 10% formalin
  - Plastik
  - Label
  - Kulkas
  - Paraffin

- Reagen HE
  - Alkohol
  - Aquadest
  - *Handscoon*
  - Masker
  - *Glass slide*
  - *Cover glass*
- c. Peralatan lainnya
- Alat transportasi
  - Alat publikas dan dokumentasi
  - Alat administrasi

## **4.7 Prosedur Penelitian**

### **4.7.1 Tahap persiapan**

Pada tahap persiapan penelitian, dilakukan kegiatan sebagai berikut :

1. Peneliti menyusun proposal penelitian dan mengajukan kepada pembimbing.
2. Peneliti mengusulkan perizinan berupa izin etik penelitian dan perizinan melakukan penelitian di Laboratorium Fakultas Kedokteran Unhas dan Klinik Hewan untuk melaksanakan penelitian.
3. Peneliti membeli alat dan bahan untuk penelitian.

### **4.7.2 Tahap Prerlakuan**

1. Adaptasi tikus

- a. Menyiapkan tikus sebanyak 28 ekor, kemudian menyiapkan kandang dan tempat pakan serta minumannya. Menyiapkan pakan standar tikus serta minuman tikus.
- b. Adaptasi selama 7 hari dan tiap tikus diberi pakan standar dan air minum, pada suhu ruangan  $25 \pm 2$  ° c dengan 12 jam siklus terang-gelap dan tikus diukur berat badannya terlebih dahulu.
- c. Dua puluh delapan ekor tikus dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol dan kelompok yang akan mendapatkan terapi proloterapi, steroid dan saline.



Gamba 4.2 Pengukuran berat badan tikus



Gambar 4.3 Pembagian kandang tikus berdasarkan kelompok

## 2. Perlakuan tenotomi parsial

- a. Tikus dibius dengan memberikan ketamin (150 mg/Kg IM), lalu bulu disekitar tempat pemotongan tendon achiles dicukur dan dilakukan tindakan aseptik dan antiseptik.
- b. Pada tikus dilakukan tenotomi parsial dengan memotong 1 mm di sepertiga tengah tendon dari medial ke lateral.

c. Daerah tendon tikus yang sudah dilukai diberikan antiseptik untuk membersihkan daerah disekitar luka.

d. Tikus yang telah dilakukan tenotomi parsial dibagi menjadi 4 kelompok.



Gambar 4.4 Injeksi ketamine untuk memberikan anastesi



Gambar 4.5 *Handling* tikus



Gambar 4.6 Tenotomi tendon Achilles tikus



Gambar 4.7 *Hecting* untuk menutup luka

#### 4.7.3 Tahap Pemberian Terapi

1. Injeksi terapi proloterapi, steroid dan saline dilakukan menggunakan citoject pada tendon yang ruptur sebanyak delapan kali dengan interval pemberian tiap lima hari.
2. Injeksi proloterapi menggunakan larutan dextrose 10 % dengan dosis keseluruhan 0,15 ml dengan pemberian dua kali injeksi dalam satu kali diberikan perlakuan.

3. Injeksi steroid menggunakan dexametason injeksi dengan dosis 0,15 ml setiap kali diberikan perlakuan
4. injeksi normal saline menggunakan larutan fisiologi 0,9 % dengan dosis 0,15 ml setiap kali diberikan perlakuan.



Gambar 4.8 Injeksi Dextrose



Gambar 4.9 Injeksi steroid



Gambar 4.10 Injeksi saline

#### **4.7.4 Tahap Analisis Histopatologi**

##### **1. Penyiapan sediaan histopatologi**

Setelah pemberian terapi, tikus dibunuh dengan suntikan larutan jenuh kalium klorida yang menyebabkan gagal jantung. Setelah memastikan kematian dengan hilangnya tanda vital dan reflex, kulit yang

melapisi otot gastrocnemius dilepaskan dari calcaneus ke proksimal musculus tricep surae. Kemudian tendon achilles di gunting dan otot dipindahkan dari tendon dengan scalpel. Air yang mengandung 0,9% sodium klorida disemprotkan pada tendon. Tendon kemudian dimasukkan dalam plastik kecil, diberikan label dan disimpan dalam kulkas pada suhu 4°C.



Gambar 4.11 Euthanasia pada sampel



Gambar 4.12 Eksisi jaringan tendon achilles



Gambar 4.13 Fiksasi jaringan tendon dalam

## 2. Pemeriksaan Histopatologi

Di bawah mikroskop cahaya, sampel jaringan yang telah diberikan reagen pewarnaan HE diamati untuk dilakukan penilaian secara

histopatologi. Variabel yang kita nilai adalah derajat vaskularisasi dan *scoring* yang digunakan mengacu pada *Bonar Score* (Penilaian spesifik tendinopathy) dengan interpretasi sebagai berikut :

- Hipovaskular : Terdapat < 2 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar
- Hipervaskular 1 : Terdapat 2-3 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar
- Hipervaskular 2 : Terdapat > 3 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar



Gambar 4.14 Pemeriksaan mikroskopik oleh ahli Patologi Anatomi



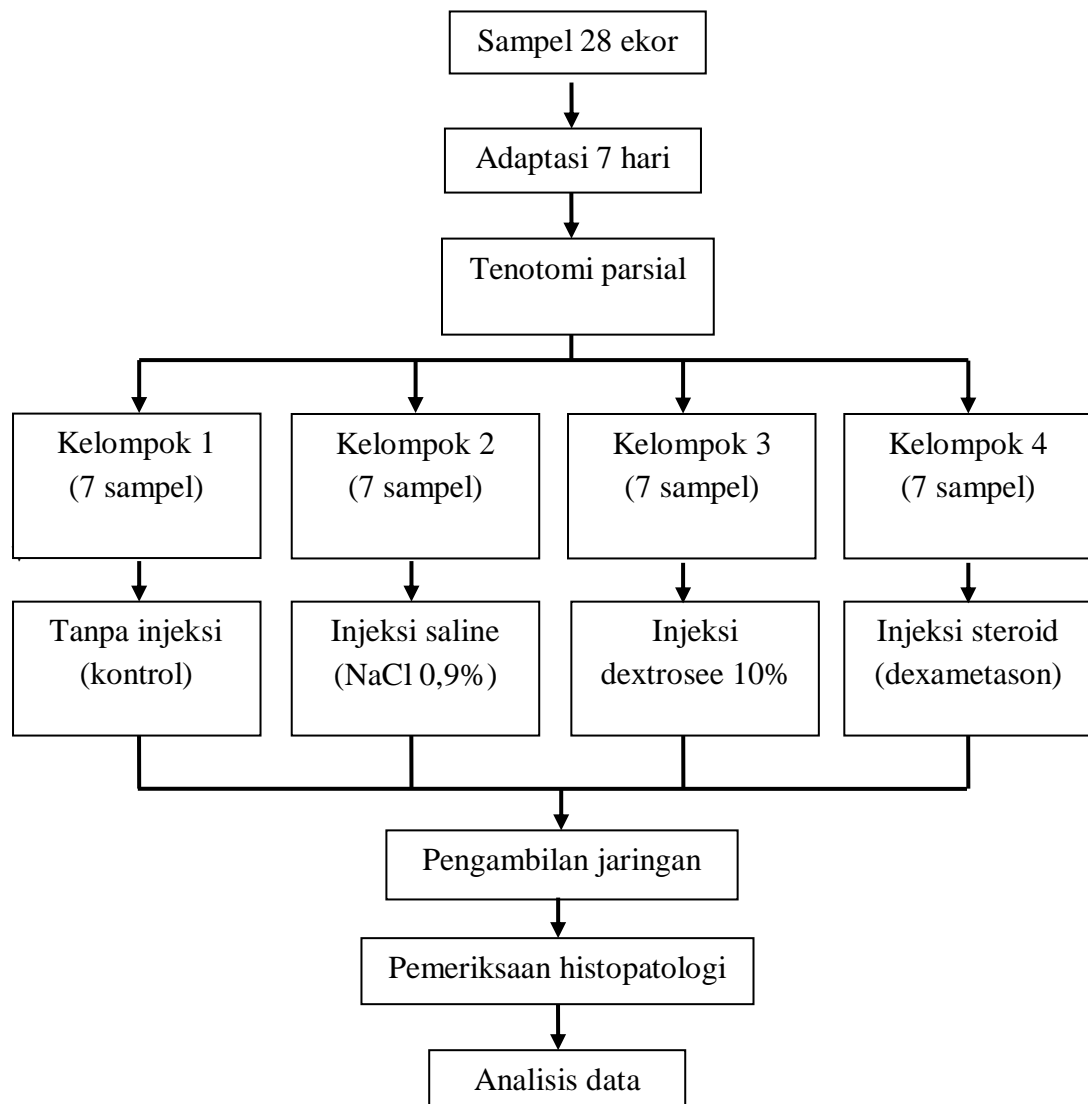
Gambar 4.15 Sediaan preparat histologi dengan pewarnaan HE

#### 4.7.5 Tahap pelaporan

Pada tahap pelaporan penelitian, dilakukan kegiatan sebagai berikut :

1. Penulisan hasil analisis dan kesimpulan penelitian
2. Evaluasi dan pembahasan hasil data penelitian bersama pembimbing.
3. Pencatatan hasil penelitian
4. Publikasi penelitian

#### 4.8 Alur Penelitian



#### 4.9 Metode Pengumpulan Data

Ahli patologi anatomi menilai derajat vaskularisasi jaringan tendon yang diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 10x. Interpretasi hasil penilaian derajat vaskularisasi mengacu pada *Bonar Score*. Kemudian, data dikumpulkan, diedit, di *coding*, di *entry* lalu dilakukan . Dokumentasi gambaran histopatologi juga dilakukan dengan kamera digital khusus pada mikroskop. Tahap terakhir adalah analisis data.



#### 4.10 Analisis Data

Data disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel yang menampilkan persentase masing-masing kelompok. Data penelitian ini bersifat kategorik, sehingga dilakukan analisis bivariat dengan menggunakan uji komparasi *fisher exact's test*. Analisis bivariat digunakan dengan megombinasikankelompok-kelompok dalam penelitian. Batas derajat kemaknaan yakni apabila  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95 %. Analisis data dilakukan dengan program SPSS 20.

## **BAB 5**

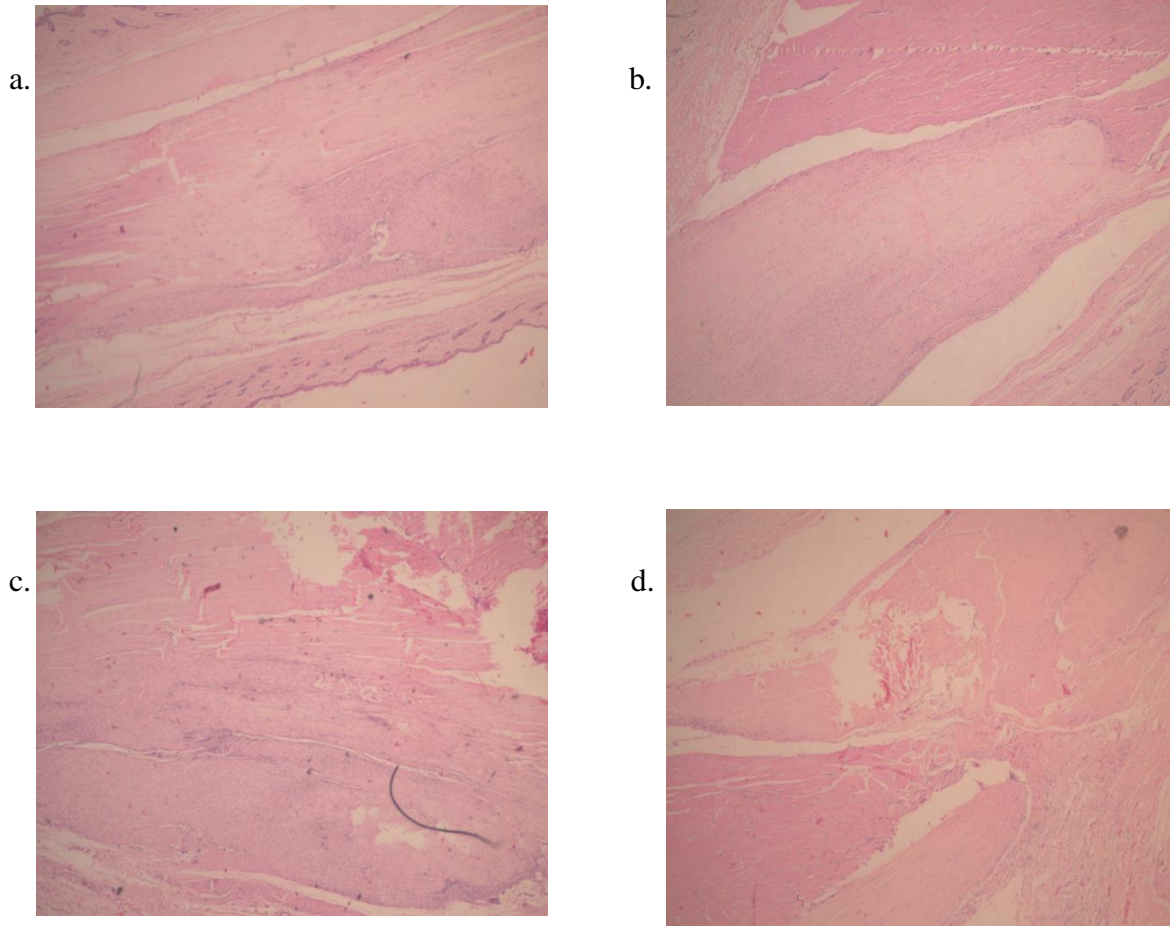
### **HASIL DAN ANALISI HASIL PENELITIAN**

Dalam penelitian ini, kita akan melihat bagaimana pengaruh pemberian beberapa macam terapi injeksi terhadap penyembuhan ruptur tendon achilles tikus percobaan. Jumlah sampel tikus wistar (*rattus norvegicus*) yang digunakan sebanyak 24 ekor dengan rincian masing-masing 5 ekor untuk 4 kelompok yakni kelompok kontrol (tidak diberaiikan terapi), kelompok terapi dextrose, kelompok terapi steroid, serta kelompok terapi saline. Pemberian perlakuan dalam penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu 30 hari yang dimulai dari pertengahan bulan September 2018 hingga Oktober 2018. Pemberian terapi injeksi tiap kelompok dilakukan dalam interval 5 hari. Dalam proses penelitian ini, terdapat 4 ekor tikus yang menjadi kriteria eksklusi, sehingga total sampel yang bertahan hingga akhir yakni sebanyak 20 ekor dengan rincian 4 ekor untuk masing-masing kelompok. Tahap akhir penelitian yakni pembedahan untuk mengambil jaringan tendon Achilles tikus. Kemudian dilakukan identifikasi jaringan melalui pemeriksaan histopatologi.

#### **5.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi**

Spesimen dengan pewarnaan HE diidentifikasi di bawah mikroskop cahaya. Variabel yang dinilai dalam pemeriksaan histopatologi ini adalah derajat vaskularisasi. *Scoring* yang digunakan merujuk pada *Bonar Score* yakni penilaian

yang terautentikasi khusus untuk jaringan tendinopathy. Berikut adalah hasil pemeriksaan histopatologi dari masing-masing kelompok.



Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan histopatologi derajat vaskularisasi tendon achilles tikus (a).Kelompok kontrol, (b). Kelompok dextrose, (c). Kelompok steroid, (d). Kelompok saline

Berdasarkan identifikasi jaringan secara histopatologi, didapatkan hasil yang terangkum dalam tabel di bawah ini :

Tabel 5.1 Perbandingan Derajat Vaskularisasi Kontrol, Terapi Dextrose, Terapi Steroid, dan Terapi Salin

		Derajat Vaskularisasi							
		Hipovaskular	%	Hipervaskular 1	%	Hipervaskular 2	%	Total	%
Terapi	Kontrol	0	0%	3	60%	2	40%	5	100%
	Dextrose	0	0%	3	60%	2	40%	5	100%
	Steroid	5	100%	0	0%	0	0%	5	100%
	Saline	3	60%	2	40%	0	0%	5	100%

Ket :

Hipovaskular : Terdapat < 2 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar

Hipervaskular 1 : Terdapat 2-3 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar

Hipervaskular 2 : Terdapat > 3 klaster kapiler per 10 lapangan pandang besar

Pada tabel 5.1 , kita dapat memperoleh hasil bahwa untuk kelompok kontrol, sampel yang memiliki derajat hipovaskular sebanyak 0 sampel, hipervaskular 1 sebanyak 3 sampel, serta hipervaskular 2 sebanyak 2 sampel. Hasil pemeriksaan untuk kelompok terapi pertama, yakni kelompok terapi dextrose menunjukkan hasil yang sama persis dengan kelompok kontrol. Untuk kelompok terapi steroid, semua sampel (5 sampel) menunjukkan derajat hipovaskular. Kelompok terapi saline menunjukkan hasil yakni sebanyak 3 sampel berderajat hipovaskular, 2 sampel berderajat hipervaskular 1, dan 0 sampel berderajat hipervaskular 2.

## 5. 2 Analisis Bivariat

Dalam analisis bivariat, masing-masing kelompok terapi akan dibandingkan satu sama lain untuk menilai apakah ada perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi, sehingga akan terbentuk model pengujian, yakni dextrose-kontrol, steroid-kontrol, saline-kontrol, dextrose-steroid, dextrose-saline, steroid-saline, serta perbandingan antar ketiga terapi (dextrose-steroid-saline) Uji komparasi yang digunakan adalah metode *Chi square*. Dikarenakan ada sel yang memiliki nilai expected kurang dari 5, maka nilai p yang digunakan sebagai uji hipotesis adalah nilai p dari *Fisher's Exact Test*.

### 5.2.1 Uji Komparasi Kelompok Dextrose dan Kontrol terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.2 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Dextrose dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Dextrose	0	3	2	5	1. 000
Kontrol	0	3	2	5	
Total	0	6	4		

Berdasarkan hasil uji komparasi *Fisher's exact test*, didapatkan nilai P sebesar 1.00 ( $P > 0.05$ ), sehingga dapat diinterpretasikan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi dextrose dengan kontrol.

### 5.2.2 Uji Komparasi Kelompok Steroid dan Kontrol terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.3 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Steroid dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Steroid	5	0	0	5	0.008
Kontrol	0	3	2	5	
Total	5	3	2		

Dengan menggunakan uji komparasi *Fisher's Exact Test*, didapatkan nilai P sebesar 0.008 ( $P < 0.05$ ), sehingga dapat kita simpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi steroid dengan kontrol

### 5.2.3 Uji Komparasi Kelompok Saline dan Kontrol terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.4 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Saline dan Kontrol Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Saline	3	2	0	5	0.167
Kontrol	0	3	2	5	
Total	0	5	2		

Berdasarkan hasil uji komparasi *Fisher's Exact Test*, didapatkan nilai P sebesar 0.167 ( $P > 0.05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat

perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi saline dengan kontrol.

#### 5.2.4 Uji Komparasi Kelompok Dextrose dan Kelompok Steroid terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.5 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Dextrose dan Steroid Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Dextrose	0	3	2	5	0.008
Steroid	5	0	0	5	
Total	5	3	2		

Dengan menggunakan uji komparasi *Fisher's Exact Test*, didapatkan nilai P sebesar 0.008 ( $P < 0.05$ ), sehingga dapat kita simpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi dextrose dan steroid.

#### 5.2.5 Uji Komparasi Kelompok Dextrose dan Kelompok Saline terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.6 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Dextrose dan Saline Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Dextrose	0	3	2	5	0.167
Ssline	3	2	0	5	
Total	3	6	4		

Berdasarkan hasil uji komparasi *Fisher's Exact Test*, didapatkan nilai P sebesar 0.167 ( $P > 0.05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat

perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi dextrose dan saline.

### 5.2.6 Uji Komparasi Kelompok Steroid dan Kelompok Saline terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.7 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Steroid dan Saline Terhadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Steroid	5	0	0	5	0.444
Saline	3	2	0	5	
Total	8	6	4		

Berdasarkan hasil uji komparasi *Fisher's Exact Test*, didapatkan nilai P sebesar 0.444 ( $P > 0.05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antara kelompok terapi steroid dan saline.

### 5.2.7 Uji Komparasi Kelompok Terapi (Dextrose, Steroid, Saline) terhadap Derajat Vaskularisasi

Tabel 5.8 Hasil Uji Fisher 's Exact Test Kelompok Terapi hadap Derajat Vaskularisasi

	Derajat Vaskularisasi			Total	Nilai P
	Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2		
Terapi	Dextrose	0	3	2	0.01
	Steroid	5	0	0	
	Saline	3	2	0	
	Total	8	5	2	



*Fisher's Exact Test* menunjukkan nilai P sebesar 0.01 ( $P < 0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada derajat vaskularisasi antar kelompok terapi (dextrose, steroid, saline)

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Proses pemulihan jaringan merupakan proses alamiah yang terjadi pasca terbentuknya suatu lesi dalam jaringan tersebut. Secara garis besar, mekanisme ini dibagi dalam 3 tahapan yakni fase inflammasi, fase proliferasi, dan fase maturasi. Secara khusus, penyembuhan luka pada kasus ruptur tendon dibagi dalam rentang waktu sebagai berikut : Fase inflammasi berlangsung 0 – 4 hari, kemudian dilanjutkan fase proliferasi yang berlangsung 4- 21 hari, dan akhirnya memasuki fase terminal yaitu fase maturasi yang berlangsung 28- 120 hari. Dalam penelitian ini, kita fokus mengamati fase proliferasi jaringan tendon Achilles yang telah mengalami ruptur parsial.

Fase proliferasi jaringan tendon dimulai dengan proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang dilanjutkan dengan proliferasi fibroblast serta deposisi kolagen dan jaringan ikat lainnya. Variabel yang kita tinjau pada penelitian ini adalah vaskular sehingga kita akan banyak berbicara mengenai proses angiogenesis atau neovaskularisasi. Vaskular memegang peranan vital dalam mekanisme rekonstruksi jaringan tendon. Sel-sel yang rusak akibat stress berlebihan serta jaringan ikat yang mengalami diskontinuitas harus segera direstabilisasi. Di sinilah vaskular melakoni perannya sebagai inisiator pemulihan jaringan. Pembuluh darah baru akan terbentuk melalui proses angiogenesis yang melibatkan berbagai mediator kimiawi seperti *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *Fibroblast Growth Factor (FGF)*, dan *Angiopoietin (Ang)*. VEGF dan FGF berperan dalam tahap awal proliferasi endotel sedangkan angiopietin melakukan proses maturasi. Pembuluh darah baru menjadi media transpot untuk

memberikan *supply* darah yang adekuat pada jaringan tendon. Darah yang kaya akan oksigen serta zat nutrisi memberikann *recovery effect* terhadap sel-sel yang mengalami *injury*. Selain itu, vaskular juga mentransmisikan berbagai sel inflamasi disertai sitokin-sitokin yang melengkapi proses pemulihan jaringan tendon secara utuh. Derajat vaskularisasi pada jaringan akan mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Pada awal proses proliferasi, angiogenesis akan terjadi secara masif sehingga gambaran jaringan yang diidentifikasi secara histopatologi berupa hipervaskular. Kemudian, memasuki setelah fase maturasi, proses neovaskularisasi jairngan semakin mengalami regresi sehingga pada akhirnya didapatkan gambaran histopatologi berupa hipovaskular.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat variasi derajat vaskularisasi pada tiap kelompok tikus dengan jaringan tendon yang telah mengalami ruptur parsial. Dengan mengacu pada *Bonar Score*, pada kelompok kontrol (kelompok tikus yang dilakukan tenotomi parsial namun tidak diberikan perlakuan) didapatkan hasil yakni dari lima sampel, tiga sampel memiliki gambaran hipervaskular 1 dan dua sampel lainnya mempunyai gambaran hipervaskular 2. Hipervaskular 1 diinterpretasikan sebagai adanya 2-3 klaster kapiler, sedangkan hipervaskular 2 bermakna lebih dari 3 klaster kapiler. Kedua *score* tersebut dinilai dalam tiap 10 lapang pandang besar. Secara umum, gambaran histopatologi kelompok kontrol tergolong hipervaskular. Dari hasil ini, kita dapat menarik suatu konklusi bahwa penyembuhan tendon Achilles tikus pasca ruptur belum terjadi secara sempurna. Rentang waktu mulai dari penginduksian ruptur tendon (tenotomi parsial) hingga pengambilan jaringan (euthanasia sampel dan diseksi jaringan) adalah 42 hari yang berarti tahap

penyembuhan tendon telah memasuki fase maturasi. Namun, fase maturasi di hari ke 42 ini masih tergolong awal fase, karena waktu maksimal fase maturasi mampu mencapai hari ke 120. Ada banyak faktor yang memengaruhi kecepatan penyembuhan tendon secara utuh, baik secara intrinsik maupun ekstrinsik. Dari segi intrinsik, faktor nutrisi, hormonal, homeostasis penyembuhan, bahkan psikologis tikus berperan penting dalam hal ini. Begitu pula dengan faktor ekstrinsik atau lingkungan. Lingkungan yang nyaman, cocok, dan memadai bagi tikus akan mencegah stress sehingga mempercepat fase penyembuhan tendon.

Kelompok kedua sampel penelitian ini adalah tikus yang mengalami ruptur parsial tendon Achilles dengan perlakuan injeksi dextrose rutin sebanyak enam kali dalam interval lima hari sekali. Dari pemeriksaan histopatologi, didapatkan hasil tiga sampel memiliki gambaran hipervaskular 1 dan dua sampel memiliki derajat hipervaskular 2. Hasil ini sama persis dengan derajat vaskularisasi kelompok kontrol. Pada uji komparasi *Fisher's exact test* antara kelompok dextrose terhadap kontrol didapatkan nilai  $p = 1.00$  ( $p > 0.05$ ) yang artinya tidak ada perbedaan bermakna pada derajat vaskularisasi antara kelompok dextrose dan kelompok kontrol. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Maxwell et al mengenai efek proloterapi pada pasien dengan tendinosis Achilles kronik, didapatkan hasil penurunan rasa nyeri secara signifikan melalui pengukuran VAS 1, VAS 2, dan VAS 3. Selain itu sebanyak 55 % dari total sampel mengalami penurunan neovaskularisasi jaringan tendon berdasarkan evaluasi sonografi (Maxwell et al., 2007). Komparasi antara rasa nyeri dan neovaskularisasi banyak dijelaskan pada penelitian-penelitian sebelumnya. Mekanisme kerja larutan hiperosmolar dextrose yakni sebagai agen *sclerosing therapy*. Dextrose akan

berinfiltrasi menuju ke titik klaster pembuluh darah yang merupakan sumber pemicu rasa nyeri. Kemudian, larutan dextrose akan mensklerosiskan klaster pembuluh darah tersebut sehingga sensasi nyeri pada pasien pun dapat ditekan. Dalam artian, injeksi dextrose ke jaringan tendon akan menekan neovaskularisasi sehingga hasil yang diharapkan pada pemeriksaan histopatologi yakni gambaran hipovaskular. Namun, hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan seluruh sampel secara umum memiliki gambaran hipervaskular. Ada dua teori yang mampu menjelaskan mengapa hal tersebut dapat terjadi. Pertama, seperti yang kita ketahui bahwa salah satu mekanisme proloterapi dalam menstimulasi pemulihan jaringan ialah dengan merangsang pembentukan berbagai *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor*, *transforming growth factor beta*, *epidermal growth factor*, *basic fibroblast growth factor*, serta *insulin-like growth factor* (Yoshii *et al.*, 2014). Salah satu *growth factor* yang esensial namun belum terbukti komparasinya dengan pemberian dextrose yaitu *VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor)*. Diduga kuat larutan dextrose merangsang produksi VEGF sehingga memicu angiogenesis atau neovaskularisasi pada jaringan tendon. Untuk membuktikan hal ini, diperlukan pemeriksaan lanjutan yang lebih spesifik yaitu pemeriksaan immonohistokimia. Kedua, dextrose telah terbukti sebagai agen *sclerosing therapy* namun efeknya tidak begitu kuat (Rabago *et al.*, 2009). Larutan proloterapi lainnya yakni *Morrhuate Sodium* yang memiliki efek kuat dalam mensklerosiskan pembuluh darah (Rabago, Slattengren and Zgierska, 2010). Jika kedua teori ini digabung, maka kita dapat memperoleh suatu kesimpulan bahwa dalam jangka waktu pemberian injeksi dextrose ke jaringan tendon, terjadi dua proses terkait vaskular secara bersamaan. Larutan dextrose hiperosmolar akan menginduksi skelorsis pembuluh darah yang akan menampilkan gambaran

hipovaskular jaringan dan secara bersamaan memicu pembentukan VEGF yang akan merangsang pembentukan klaster pembuluh darah baru sehingga berorientasi pada tampilan hipervaskular. Oleh karena laju pembentukan VEGF lebih besar dibandingkan laju sklerosis pembuluh darah, maka gambaran histopatologi yang tampak adalah hipervaskular. Hasil ini sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor dan perlu dijustifikasi dengan penelitian lanjutan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Martins et al yang membandingkan terapi dextrose dan steroid pada Achilles tendinopathy dengan total waktu terapi selama 15 hari, didapatkan hasil yang linear dengan penelitian ini yakni steroid lebih menekan neovaskularisasi dibandingkan dextrose (Martins *et al.*, 2012)

Kelompok ketiga dalam penelitian ini adalah tikus dengan ruptur tendon Achilles parsial yang diberikan perlakuan injeksi steroid. Sama halnya dengan proloterapi, pemberian steroid dilakukan sebanyak enam kali dengan interval lima hari. Kontras dengan derajat vaskularisasi kelompok dextrose, hasil pemeriksaan histopatologi kelompok steroid menunjukkan seluruh sampel memiliki gambaran hipovaskular. Dengan menggunakan uji komparasi *Fisher's Exact Test* antara kelompok steroid dan kelompok kontrol terhadap derajat vaskularisasi diperoleh hasil  $p = 0.008$  ( $p < 0.05$ ) yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada derajat vaskularisasi antara kelompok steroid dan kelompok kontrol. Kortikosteroid telah terbukti sebagai agen antiinflamasi kuat. Folkmann J et al dalam penelitiannya mengenai mekanisme kerja angiostatic steroid menjelaskan bahwa steroid dapat memicu penurunan permeabilitas kapiler serta meningkatkan *turn over* membrane basalis endotel kapiler yang baru akan tumbuh. Selain itu, steroid juga memiliki efek sebagai agen antiangiogenesis yang akan meningkatkan produksi PAI-1

(Plasminogen Activator Inhibitor 1). Peningkatan PAI-1 membuat terjadinya supresi terhadap Plasminogen Activator (PA) yang juga merupakan komponen dalam proses angiogenesis (Blei F, et AL 1993). Dari teori inilah kita mampu menjawab mengapa pemberian steroid pada jaringan tendon memicu penekanan neovaskularisasi yang akhirnya menghasilkan gambaran hipovaskular secara histopatologi.

Hasil uji komparasi *Fisher's Exact Test* antara kelompok terapi dextrose dan kelompok terapi steroid terhadap derajat vaskularisasi tendon menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p = 0.008$ ). Hipotesis alternative penelitian yang diajukan yakni proloterapi lebih baik dibanding dextrose dalam hal pemulihan jaringan tendon (berdasarkan derajat vaskularisasi) disimpulkan tertolak, karena steroid menunjukkan gambaran pemulihan yang lebih baik secara histopatologi.

## **BAB 7**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada pemulihan jaringan (derajat vaskularisasi) tendon achilles tikus yang mengalami ruptur parsial antara proloterapi dan steroid. Terapi yang paling efektif dalam hal pemulihan jaringan berdasarkan derajat vaskularisasi adalah terapi steroid.

#### **7.2 Saran**

- Hasil penelitian ini baiknya dipadukan dengan hasil penelitian yang lain terkait indikator pemulihan jaringan lainnya seperti deposisi kolagen, seluleritas, dan fibroblast agar kita bisa menarik kesimpulan yang lebih universal terkait penentuan tingkat pemulihan jaringan tersebut.
- Untuk lebih mengetahui variasi hasil neovaskularisasi secara histopatologi, diharapkan penelitian ini dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan yang lebih spesifik yakni immunohistokimia *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)
- Apabila terdapat studi lain yang akan dilakukan terkait dengan penelitian ini, disarankan agar evaluasi jaringan dilakukan secara berkala agar penilaian dapat mengikuti fase-fase pemulihan jaringan serta meminimalisir faktor-faktor perancu lainnya yang dapat membiaskan hasil penelitian pada penilaian akhir.



- Diharapkan penilaian histopatologi dilakukan dengan metode *double eyes*, yakni dua ahli yang masing-masing melakukan penilaian kemudian menyatukan hasilnya agar hasil yang didapatkan lebih akurat
- Diharapkan penelitian lanjutan yang memfokuskan pada kombinasi dosis dari masing-masing terapi.
- Apabila dilakukan penelitian lain dengan konsep yang sama dengan penelitian ini, disarankan untuk menggunakan sampel hewan coba yang berukuran lebih besar seperti kelinci agar teknik injeksi obat lebih presisi.
- Untuk desain penelitian lanjutan, kurun waktu pemberian perlakuan baiknya ditambah hingga beberapa bulan agar efek terapi yang diamati berorientasi jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alderman D, Alexander RW, Harris GR, Astourian PC. 2011. *Stem cell prolotherapy in regenerati medicine : background, theory and protocols. J Prolotherapy* ; 3(3) : 6 89–708.25.
- Aziz, A.L. 2006. *Penggunaan Kortikosteroid di Klinik*. Surabaya : Lab. Divisi Gawat Darurat FK UNAIR.
- Becher, C. *et al.* 2018 .Outcome after operative treatment for chronic versus acute Achilles tendon ruptur — A comparative analysis’, *Foot and Ankle Surgery*. European Foot and Ankle Society, 24(2), pp. 110–114.
- Blom, A. *et al.* 2017. *Apley & Solomon’s system of orthopaedics and trauma*.
- Distel, L. M. and Best, T. M. (2018) ‘Prolotherapy : A Clinical Review of Its Role in Treating Chronic Musculoskeletal Pain’, *PMRJ*. Elsevier Inc., 3(6), pp. S78–S81.
- Kauwe, M. 2017).‘Acute Achilles Tendon Ruptur: Clinical Evaluation, Conservative Management, and Early Active Rehabilitation’, *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*.
- Bhawani, S.A., Sulaiman, O., Hashim, R., dan Ibrahim, M.N.M. 2011. *Thin layer chromatographic analysis of steroids.*, *Trop J Pharm Res.*, 9, 301-313.
- Bleakney RR, White LM, Maffuli N. 2014. *Imaging of the Achilles tendon*. Available from <http://www.springer.com/978-1-84628-628-5>.
- Buono AD, Chan O, Maffulli.2012. *Achilles tendon: functional anatomy and novel emerging models of imaging classification*.*International Orthopaedics*
- Cary DV. 2009. *How to diagnose and manage an acute Achilles tendon ruptur*. *JAAPA*.22(8):39–43.

- DeChellis DM, Cortazzo MH. 2011. *Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-theory and evidence*. *Tech Reg Anesth Pain Manag.*;15(2):74–80.
- Distel LM, Best TM. 2011. *Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain*. *PM R* 3: S78-81.
- Elsevier Inc, 34(2), pp. 229–243.
- Goswami A. 2012. *Prolotherapy*. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2;26:376–8.
- Granick MS, Gamelli RL. 2007. *Surgical wound healing and management*. New York : informa
- Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. 1993. *Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy*. 5th ed. Oak Park, IL: Gustav A. Hemwall.
- Hansen U L . 2003. *Flexor tendon injury and management* ; Norway
- Hess GW . 2010. *Achilles tendon ruptur: a review of etiology, population, anatomy, risk factors, and injury prevention*. *Foot Ankle Spec.* P : 29–32.
- Jensen K, et al. 2008. *Response of knee ligaments to Prolotherapy in a rat injury model*. *American Journal of Sports Medicine.* ;36:1347-1357.
- Jozsa L, Kannus L. 1997. *Human tendons anatomy, physiology, and pathology*. Human kinetics. Champaign, Illinois.
- Katzung, G.B., Masters, B.S., & Trevor J.A. 2013. *Farmakologi dasar & klinik*. Ed. 12 Vol. 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kvist M, Jarvinen M. 1980. *The operative treatment of chronic calcaneal peritonitis*. *J Bone Joint Surg (Br)*; 62: 353-57
- Kumar V, SC Ramzi. 2007. *Buku Ajar Patologi Robins*. Ed. 7. Jakarta ; Penerbit Buku Kedokteran EGC

- Linetsky FS, Manchikanti L. 2005. *Regenerative injection therapy for axial pain*.  
Tech Reg Anesth Pain Manage.;9:40–9.
- Martins, C. A. Q. *et al.* (2012) ‘Dextrose prolotherapy and corticosteroid injection into rat Achilles tendon’, pp. 1895–1900. doi: 10.1007/s00167-011-1789-1.
- Maxwell, N. J. *et al.* (2007) ‘Intratendinous Injection of Hyperosmolar Dextrose to Treat Chronic Tendinosis of the Achilles Tendon : A Pilot Study’, (October), pp. 215–220. doi: 10.2214/AJR.06.1158.
- Muttaqin, A. 2011. *Buku saku gangguan musculoskeletal*. Jakarta : EGC
- Olsson N. 2013. *Acute achilles tendon ruptur: outcome, prediction and optimized treatment*. Gothenburg, Sweden.
- Nannini, C. C. 2016 ‘Achilles Tendon Ruptur’
- Nyssonen, T. *et al.* (2018) ‘Drug treatments associated with Achilles tendon ruptur. A case-control study involving 1118 Achilles tendon rupturs’, *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, pp. 0–3
- Pillen S. 2010. *Skeletal muscle ultrasound*. European Journal Translation Myology; 1(4): 145-55
- Park, Y. *et al.* ‘Research article Intra-articular injection of a nutritive mixture solution protects articular cartilage from osteoarthritic progression induced by anterior cruciate ligament transection in mature rabbits : a randomized controlled trial’, 9(1), pp. 1–9. Doi
- Rabago, D., Slattengren, A. and Zgierska, A. (2010) ‘Prolotherapy in Primary Care Practice’, *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 37(1), pp. 65–80
- Rabago, D. *et al.* ‘A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis : prolotherapy , polidocanol , whole blood and platelet-rich

plasma’, pp. 471–482. doi: 10.1136/bjism.2008.052761.

Rasyid, Hermawan Nagar. 2016. *Teknik Rekonstruksi Turndown Flap Tendon Achilles dan Flap Fasiokutan Sural pada Ruptur Tendon Achilles yang Disertai Kerusakan Masif Jaringan Lunak*. Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran .

Robin, n. 2008. *Perbedaan kepadatan kolagen disekitar luka insisi tikus wistar yang dibalut kasa konvensional dan penutup oklusif hidrokoloid selama 2 dan 4 hari*. Semarang

Samejo, M,Q., Memon, S., Bhangar, M.I., dan Khan, K. M., 2013, *Isolation and characterization of steroids from Calligonum polygonoides.*, *J. Pharmacy Res.*, 6, 346-349.

Schweitzer ME, Karasick D.2000. MR *imaging of disorders of the Achilles tendon*. *AJR*: 175: 613-25

Smoak, K.A. & Cidlowski, J.A. 2008. *Glucocorticoid signaling in health and disease*. In Rey A.D., Chrousos G., Besedovsky H. *Neuroimmune Biology : The Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis*. Vol.7 : 33-53.

Trescot, A. 2018 ‘Everything old is new again: New developments in prolotherapy’

Wijsekera NT, Calder JD, Lee JCL. 2011. *Imaging in the assessment and management of achilles tendinopathy and paratendinitis*. *Seminars in musculoskeletal radiology*; 5(1):89-100.

Wu, Y. *et al.* (2016) ‘Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for acute Achilles tendon ruptur? A systematic review of

overlapping meta-analyses’, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd, 36(2016), pp. 305–311.

Yoshii, Y. *et al.* 2014 ‘Effects of multiple injections of hypertonic dextrose in the rabbit carpal tunnel: a potential model of carpal tunnel syndrome development’, pp. 52–57.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Biodata Peneliti



#### Data Pribadi

Nama Lengkap : Budi Sutiono  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
Program studi : Pendidikan Dokter Umum  
NIM : C11115119  
Tempat Tanggal Lahir: Maros, 21 Mei 1998  
Email : budisutiono01@gmail.com  
Agama : Islam  
Hobi : Bulutangkis dan membaca  
Alamat : BTN Maccopa Indah Blok F/1 Maros  
Nomor HP : 082292605970

### Riwayat Pendidikan

Jenjang	Nama Institusi	Jurusan	Periode
SD	SD Negeri 2 Maros	-	2003-2010
SMP	SMP Negeri 2 Maros	-	2010-2012
SMA	SMA Negeri 1 Maros	IPA	2012-2015
PT	Universitas Hasanuddin	Pendidikan Dokter Umum	2015-sekarang

### Pendidikan Non-Formal / Training – Seminar--Simposium

Jenis	Kegiatan	Tingkat	Status	Tahun
Seminar	Belajar Mudah Anatomi, Universitas Hasanuddin	Nasional	Peserta	2016
Simposium	From Basic to Clinical Application, Perhimpunan Ahli Anatomi Indonesia (PAAI), Makassar	Nasional	Peserta	2017
Seminar	Seminar kedokteran islam, Universitas Hasanuddin	Nasional	Peserta	2017
Simposium	Gastroenteroh epatology, Universitas Hasanuddin	Internasional	Peserta	2017
Seminar	Seminar kesehatan islam, Universitas Hasanuddin	Nasional	Peserta	2017



Simposium	Ophthalmology, Universitas Hasanuddi	Internasional	Peserta	2018
-----------	--------------------------------------	---------------	---------	------

### Sertifikat/Penghargaan

No	Nama Kegiatan	Tingkat	Status	Tahun
1	GEOMETRY, Cepat Tepat Matematika Bilingual, Universitas Negeri Makassar	Provinsi	Juara 2	2013
2	CASEA, Debate Competition, ATPK Makassar	Provinsi	Juara 1	2013 dan 2014
3	ESDC, Debate Competition, Universitas Muslim Indonesia	Provinsi	Juara 2	2014
5	GRAVITASI, Cepat Tepat Fisika, Universitas Negeri Makassar	Provinsi	Harapan 1	2014
4	PILOT, Debate Competition, Universitas Hasanuddin	Indonesia Timur	Juara 3	2014
6	Olimpiade Sains Nasional (OSN), Cabang Fisika, Mataram	Nasional	Finalis	2014
5	Nucleon Physics Olympiad, Universitas Negeri Malang	Nasional	Semifinalis	2014
6	MOMENTUM, Cerdas Tangkas Fisika, Universitas Muhammadiyah Makassar	Provinsi	Juara 1	2015
7	Indonesian Medical	Nasional	Finalis	2017

	Students's Training and Competitions, Universitas Pelita Harapan			
8	Gajah Mada Indonesian Medical Science Olympiad, Universitas Gajah Mada	Nasional	Semifinalis	2017
9	Indonesian International Medcial Olympiad, Universitas Gajah Mada	Nasional	Semifinalis	2018
10	Regional Medical Olympiad, Musculoskeletal branch, Univesitas Mataram	Indonesia Timur	Gold Medalist	2018

### **Pengalaman Organisasi**

No	Nama Organisasi	Jabatan	Tahun
1	Himpunan Pelajar Pecinta Fisika (HPPF) SMA Negeri 1 Maros	Ketua	2013-2014
2	Persatuan Bulutangkis Medik Universitas Hasanuddin	Wakil Ketua	2016-2017
3	Asian Medical Students's Association	Koordinator Divisi Akademik	2016-2017
		Dewan Pertimbangan Organisasi Divisi Akademik	2017 -2018
4	Asisten Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin	Koordinator	2017-2018
5	Pengurus Harian Masjid Al'Aafiyah Fakultas Kedokteran	Sekretaris	2017-2018

	Universitas Hasanuddin	Ketua	2018-2019
7	Medical Muslim Family (M2F)	Staf Departemen Kaderisasi dan Pengembangan Sumber Daya Manusia	2017-2018
8.	Tanoto Scholarship Association	Staf Divisi Administraasi dan Dokumentasi	2017-2018
9.	Lembaga Dakwah Mahasiswa Al Aqsho Universitas Hasanuddin	Staf Departemen Syiar dan Dakwah	2018-2019

\\

## Lampiran 2 Hasil Uji SPSS

### A . Perbandingan Derajat Vaskularisasi , Kontrol, Dextrose, Steroid, dan

Cairan \* Grade Crosstabulation

		Grade			Total
		hipovascular	hipervascular 1	hipervascular 2	
Cairan	Count	0	3	2	5
	dextrose % within Cairan	0.0%	60.0%	40.0%	100.0%
	% within Grade	0.0%	37.5%	50.0%	25.0%
	Count	5	0	0	5
	steroid % within Cairan	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	% within Grade	62.5%	0.0%	0.0%	25.0%
	Count	3	2	0	5
	saline % within Cairan	60.0%	40.0%	0.0%	100.0%
	% within Grade	37.5%	25.0%	0.0%	25.0%
	Count	0	3	2	5
	kontrol % within Cairan	0.0%	60.0%	40.0%	100.0%
	% within Grade	0.0%	37.5%	50.0%	25.0%
Count	8	8	4	20	
Total % within Cairan	40.0%	40.0%	20.0%	100.0%	
% within Grade	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

### Saline

### B. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Dextrose dan kontrol

D\_Vs\_C \* CairanDC Crosstabulation

		CairanDC		Total
		hipervascular 1	hipervaskular 2	
D_Vs_C	Dextrose	3	2	5
	kontrol	3	2	5
Total		6	4	10

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.000 <sup>a</sup>	1	1.000	1.000	.738	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000			
Likelihood Ratio	.000	1	1.000	1.000	.738	
Fisher's Exact Test				1.000	.738	
Linear-by-Linear Association	.000 <sup>c</sup>	1	1.000	1.000	.738	.476
N of Valid Cases	10					

a. 4 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is .000.

### C. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Steorid dan kontrol

St\_Vs\_C \* GradeStC Crosstabulation

Count		GradeStC			Total
		Hypovascular	Hypervascular 1	Hypervascular 2	
St_Vs_C	Steroid	5	0	0	5
	Kontrol	0	3	2	5
Total		5	3	2	10

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	10.000 <sup>a</sup>	2	.007	.008		
Likelihood Ratio	13.863	2	.001	.008		
Fisher's Exact Test	9.057			.008		
Linear-by-Linear Association	7.230 <sup>b</sup>	1	.007	.008	.004	.004
N of Valid Cases	10					

a. 6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

b. The standardized statistic is 2.689.

### D. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Saline dan Kontrol

Sa\_Vs\_C \* GradeSaC Crosstabulation

Count

		GradeSaC			Total
		Hypovascular	Hypervascular 1	Hypervascular 2	
Sa_Vs_C	Saline	3	2	0	5
	Kontrol	0	3	2	5
Total		3	5	2	10

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5.200 <sup>a</sup>	2	.074	.087		
Likelihood Ratio	7.133	2	.028	.087		
Fisher's Exact Test	4.452			.167		
Linear-by-Linear Association	4.592 <sup>b</sup>	1	.032	.079	.040	.040
N of Valid Cases	10					

a. 6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

b. The standardized statistic is 2.143.

### E. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Dextrose dan Steroid

dex\_vs\_ster \* grade\_dex\_vs\_ster Crosstabulation

Count

		grade_dex_vs_ster			Total
		Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2	
dex_vs_ster	Dextrose	0	3	2	5
	Steroid	5	0	0	5
Total		5	3	2	10

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	10.000 <sup>a</sup>	2	.007	.008		
Likelihood Ratio	13.863	2	.001	.008		
Fisher's Exact Test	9.057			.008		
Linear-by-Linear Association	7.230 <sup>b</sup>	1	.007	.008	.004	.004
N of Valid Cases	10					

a. 6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

b. The standardized statistic is -2.689.

F. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Dextrose dan Saline

## dex\_vs\_sal \* grade\_dex\_vs\_sal Crosstabulation

Count

		grade_dex_vs_sal			Total
		Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2	
dex_vs_sal	Dextrose	0	3	2	5
	Saline	3	2	0	5
Total		3	5	2	10

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5.200 <sup>a</sup>	2	.074	.087		
Likelihood Ratio	7.133	2	.028	.087		
Fisher's Exact Test	4.452			.167		
Linear-by-Linear Association	4.592 <sup>b</sup>	1	.032	.079	.040	.040
N of Valid Cases	10					

a. 6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

b. The standardized statistic is -2.143.

### G. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Steroid dan Saline

ste\_vs\_sal \* grade\_ste\_vs\_sal Crosstabulation

Count

		grade_ste_vs_sal		Total
		Hipovaskular	Hipervaskular 1	
ste_vs_sal	Steroid	5	0	5
	Saline	3	2	5
Total		8	2	10

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probabili ty
Pearson Chi-Square	2.500 <sup>a</sup>	1	.114	.444	.222	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.625	1	.429			
Likelihood Ratio	3.278	1	.070	.444	.222	
Fisher's Exact Test				.444	.222	
Linear-by-Linear Association	2.250 <sup>c</sup>	1	.134	.444	.222	.222
N of Valid Cases	10					

a. 4 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1.500.

### H. Hasil Uji *Fisher Exact's Test* Kelompok Dextrose, Steroid, dan Saline

Terapi \* Derajat\_vaskularisasi Crosstabulation

Count

		Derajat_vaskularisasi			Total
		Hipovaskular	Hipervaskular 1	Hipervaskular 2	
Terapi	Dextrose	0	3	2	5
	Steroid	5	0	0	5
	Saline	3	2	0	5
Total		8	5	2	15




## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	11.550 <sup>a</sup>	4	.021	.012		
Likelihood Ratio	15.643	4	.004	.005		
Fisher's Exact Test	10.310			.010		
Linear-by-Linear Association	4.605 <sup>b</sup>	1	.032	.048	.024	.018
N of Valid Cases	15					

a. 9 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .67.

b. The standardized statistic is -2.146.

### Lampiran 3 Surat Permohonan Izin Penelitian


**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Tamalanrea, Makassar 90245, Telp. (0411) 587436, Fax. (0411) 586297

Nomor : 17543/UN4.6.8/DA.04.09/2018 Makassar, 8 November 2018  
 Lamp : -  
 Hal : **Permohonan Izin Penelitian**

Yth :  
 - Direktur Rumah Sakit Universitas Hasanuddin  
 - Kepala Laboratorium Entomologi FK UNHAS  
 Makassar

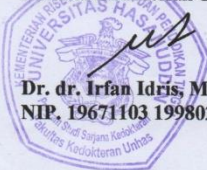
Dengan hormat, disampaikan bahwa mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin di bawah ini :

Nama : Budi Sutiono  
 NIM : C11115119

bermaksud melakukan penelitian di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Entomologi FK UNHAS dengan Judul Penelitian **“Analisis perbandingan efektifitas proloterapi dan steroid terhadap pemulihan jaringan (neovaskularisasi) pada ruptur parsial tendon achilles tikus (Rattus norvegicus) :studi histopatologi”**

Sehubungan hal tersebut kiranya yang bersangkutan dapat diberi izin untuk melakukan penelitian dalam rangka penyelesaian studinya.


Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Plt, Ketua  
 Program Studi Pendidikan Dokter  
 Fakultas Kedokteran Unhas  
  
**Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes**  
**NIP. 19671103 199802 1 001**


*Tembusan :*

1. Dekan Fakultas Kedokteran Unhas
2. Kepala Bagian Diklit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Wakil Dekan Bidang Akademik dan Pengembangan FK Unhas
4. Kasubag. Pendidikan FK Unhas
5. Arsip

## Lampiran 4 Surat Rekomendasi Etik Penelitian



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**  
**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
 Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com



**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**  
 Nomor : 946 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018  
 Tanggal: 9 Nopember 2018

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH18110858	No Sponsor	
Peneliti Utama	<b>Budi Sutiono</b>	Sponsor	
Judul Peneliti	Analisis Perbandingan Efektifitas Proloterapi dan Steroid Terhadap Pemulihan Jaringan (Neovaskularisasi) Pada Ruptur Parsial Tendon Achilles Tikus (rattus norvegicus) Studi Histopatologi		
No Versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>9 Nopember 2018</b>
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	<b>Laboratorium Entomologi FKUH dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUH Makassar</b>		
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>9 Nopember 2018</b> sampai <b>9 Nopember 2019</b>	Frekuensi review lanjutan
Wakil Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.dr. Muh Nasrum Massi, Ph.D</b>	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan