

DISERTASI

PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1)*, *TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1)* DAN *OUTCOME FUNGSIONAL* PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

THE EFFECT OF PROLOTHERAPY INTERVENTION ON THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1), TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) AND THE FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENT WITH FROZEN SHOULDER

**NURALAM SAM
C013201006**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1)*, *TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1)* DAN *OUTCOME FUNGSIONAL* PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

DISERTASI

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

NURALAM SAM

C013201006

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

PENGARUH INTERVENSI PROLOTHERAPI TERHADAP KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1), TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) DAN OUTCOME FUNGSIONAL PADA PASIEN DENGAN FROZEN SHOULDER


THE EFFECT OF PROLOTHERAPY INTERVENTION ON THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1), TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) AND THE FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENT WITH FROZEN SHOULDER

Disusun dan diajukan oleh

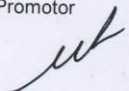
NURALAM SAM
C013201006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 10 Mei 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

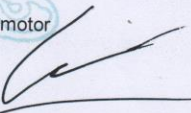
Menyetujui
Promotor,


Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
Nip. 19570211 198601 1 001

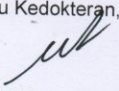
Co. Promotor


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


Co. Promotor


dr. Endy Adnan, Sp.PD., Ph.D
Nip. 197701012 0912 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes., Sp.PD., KGH, FINASIM, Sp.GK.
Nip. 19680530 199603 2 001

ABSTRAK

NURALAM SAM. *Pengaruh Intervensi Proloterapi terhadap Kadar Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) dan Outcome Fungsional pada Pasien dengan Frozen Shoulder* (dibimbing Irawan Yusuf, Irfan Idris, Endy Adnan).

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian proloterapi terhadap perubahan *outcome* fungsional serta menilai kadar MMP-1, TIMP-1 dan ratio 1/TIMP-1 sebagai indikator perbaikan jaringan pada sendi glenohumeral pasien *rozen shoulder*. Penelitian ini menggunakan *single-blinded randomized controlled trial* dengan populasi pasien penderita FS. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli 2021 sampai dengan bulan Januari 2022 di klinik Cerebellum, Makassar dan klinik Rafi, Gowa. Partisipan penelitian dibagi secara acak menjadi dua kelompok. Kelompok Proloterapi sebagai kelompok studi dan kelompok Normal Saline (NS) sebagai kelompok kontrol diberi injeksi pada minggu 0, 2, 4 dan 6. Pengukuran kadar MMP-1 dan TIMP-1 dilakukan saat *baseline*, minggu 6 dan minggu 12 setelah injeksi terakhir. Pengukuran DASH Score dan ROM dilakukan saat minggu 0, 2, 4, 6 sebelum dan setelah injeksi, serta minggu 12. Analisis perbandingan dilakukan menggunakan *General Linear Model Repeated Measure* (GLMRS) dan pengolahan data untuk menilai korelasi menggunakan analisis *Paired T-Test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa total partisipan penelitian ini adalah 39 partisipan (19 pada kelompok Proloterapi, 20 pada kelompok NS). Kedua kelompok menunjukkan bahwa perbedaan yang signifikan terhadap kadar MMP-1 sebelum dan setelah intervensi ($p = .004$). Hanya kelompok Proloterapi yang menunjukkan kenaikan yang signifikan pada kadar MMP-1 (5.56 ± 5.13 ; $p = .023$). Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar TIMP-1 sebelum dan setelah intervensi ($p = .071$). Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap ratio MMP-1/TIMP-1 sebelum dan setelah intervensi ($p = .031$). Kedua kelompok menunjukkan hasil yang baik pada NRS score dan *outcome* fungsional. Proloterapi menunjukkan perubahan rata-rata ROM pada fleksi, abduksi, internal rotasi dan eksternal rotasi dibandingkan kelompok NS.

Kata kunci: *frozen shoulder*, *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1), *tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1* (TIMP-1), proloterapi, *outcome* fungsional



ABSTRACT

NURALAM SAM. *The Level of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) and Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) after Prolotherapy Intervention and The Functional Outcome in Patient with Frozen Shoulder (Supervised by Irawan Yusuf, Irfan Idris, and Endy Adnan).*

This research aims to determine the effect of prolotherapy on functional outcome changes, along with MMP-1, TIMP-1, and ratio MMP-1/TIMP-1 levels as an indicator of tissue repair in glenohumeral joint among FS patients. This research used the single-blinded randomized controlled trial involved participants with FS. The study was conducted from July 2021 to January 2022 at the Cerebellum clinic Makassar and Rafi Clinic Gowa. This study participants were randomly divided into two groups. The Prolotherapy group as the study group and the Normal Saline (NS) group as the control group. Both group was given injections at week 0, 2, 4, and 6. MMP-1 and TIMP-1 levels were measured at week 6 and week 12 after the last injection. DASH Score and ROM were measured at weeks 0, 2, 4, 6 before and after injection, and week 12. Comparative analysis was performed using General Linear Model Repeated Measure (GLMRS) and data processing to assess correlation was using Paired T-Test analysis. The results show that there are 39 participants in this study (19 in the Prolotherapy group, 20 in the NS group). MMP-1 levels in both groups differ significantly before and after the intervention ($p = .004$). MMP-1 levels increase significantly only in the Prolotherapy group (5.56 5.13; $p = .023$). TIMP-1 levels between the two groups do not differ significantly before and after the intervention ($p = .071$). The MMP-1/TIMP-1 ratio significantly differ before and after the intervention ($p = .031$). Both groups perform well in the NRS and functional outcome. In comparison to the NS group, prolotherapy changes the mean range of motion in flexion, abduction, internal rotation, and external rotation.

Keywords: frozen shoulder, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), prolotherapy, functional outcome





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : NURALAM SAM
NIM : C013201006
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1)*, *TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1)* DAN *OUTCOME FUNGSIONAL* PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Mei 2023

Yang menyatakan,



NURALAM SAM

HALAMAN PENGESAHAN
PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR
MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1), TISSUE INHIBITOR
MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) DAN OUTCOME
FUNGSIONAL PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

Disusun dan diajukan oleh:

NURALAM SAM

C013201006

Telah diperiksa dan disetujui untuk ujian disertasi

Makassar, 8 MEI 2023

PROMOTOR:



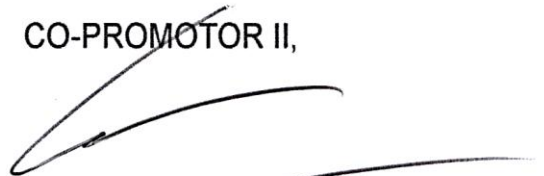
Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
NIP 19570211 198601 1 001

CO-PROMOTOR I,



Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP 196711031998021001

CO-PROMOTOR II,



dr. Endy Adnan SpPD(K), PhD
NIP 197701012009121002

HALAMAN PENGESAHAN
PENELITIAN DISERTASI
PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR
MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1), TISSUE INHIBITOR
MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) DAN OUTCOME
FUNGSIONAL PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

Disusun dan diajukan oleh:

NURALAM SAM

C013201006

telah dipertahankan dalam sidang ujian disertasi pada tanggal 10 Mei 2023

Makassar, Mei 2023

PROMOTOR:



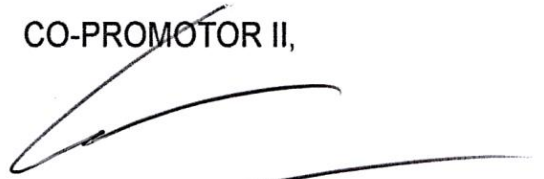
Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
NIP 19570211 198601 1 001

CO-PROMOTOR I,



Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP 196711031998021001

CO-PROMOTOR II,



dr. Endy Adnan SpPD(K), PhD
NIP 197701012009121002

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

NAMA : Nuralam Sam

NIM : C013201006

menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa disertasi yang berjudul:

PENGARUH INTERVENSI PROLOTERAPI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1)*, *TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1)* DAN *OUTCOME FUNGSIONAL* PADA PASIEN DENGAN *FROZEN SHOULDER*

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah disertasi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan/ditulis/diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa dalam naskah disertasi ini terdapat unsur-unsur jiplakan maka saya bersedia untuk mendapatkan sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Makassar, Mei 2023

Yang membuat pernyataan,

NURALAM SAM

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Tak lupa peneliti panjatkan salam dan shalawat kepada tuntunan kita Nabi Muhammad SAW.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya disertasi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D sebagai promotor dan DR. dr. Irfan Idris, M.Kes serta dr. Endy Adnan Sp.PD-KR, Ph.D sebagai co-promotor atas waktu yang telah diluangkan untuk membimbing, memberi motivasi, dan memberi bantuan literatur, serta diskusi-diskusi yang mencerahkan sehingga disertasi ini dapat penulis selesaikan.

Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada pimpinan dan staf di laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC)*, Cerebellum Klinik Makassar dan Klinik Rafi Kabupaten Gowa tempat kami melakukan penelitian. Hal yang sama juga penulis sampaikan kepada para pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan dukungan dan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan pada tingkat Doktoral.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada orang tua yang kami cintai Bapak H. Samuddin, S.E, Ibu Hj.Nurcaya (almh), Bapak H. Hadarman (alm), Ibu Hj.Fatimah, suami tercinta (Ir. Sarif Hadarman, ST, MT) dan anak-anakku tersayang (Muhammad Alif Nur Syahid, Muhammad Al Fatih

Nur Syafiq dan Muhammad Al Fayyadh Nur Syauqi), saudaraku (Nuraini Sam, Amiruddin Sam dan Novita Riski Amalia) atas motivasi, dukungan, dan pengertian yang diberikan selama peneliti menyelesaikan disertasi ini. Semoga semua pihak mendapat kebaikan dari-Nya atas bantuan yang diberikan hingga disertasi ini terselesaikan dengan baik.

Tak lupa saya sampaikan banyak terima kasih kepada asisten penelitian saya (dr. A Tazkiah Batari Uleng dan dr. Muhammad Auliyah Fadly) yang senantiasa ada untuk selalu melakukan yang terbaik untuk menghasilkan hasil penelitian yang insya Allah dapat berguna untuk kemaslahatan manusia.

Disertasi ini masih jauh dari kata sempurna. Apabila terdapat kesalahan-kesalahan dalam disertasi ini sepenuhnya menjadi tanggungjawab penulis. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, April 2023

NURALAM SAM

ABSTRAK

NURALAM SAM. Pengaruh Intervensi Proloterapi terhadap Kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1), *Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1* (TIMP-1) dan *Outcome* Fungsional pada Pasien dengan *Frozen Shoulder* (dibimbing oleh **Irawan Yusuf, Irfan Idris, Endy Adnan**)

Pendahuluan: Frozen Shoulder (FS) merupakan penyakit muskuloskeletal yang menyebabkan peningkatan morbiditas secara signifikan. Dengan karakteristik gejala berupa keterbatasan aktif dan pasif *range of motion* (ROM) sendi glenohumeral. Etiologi, patologi dan terapi yang paling efisien masih menjadi perdebatan. Injeksi proloterapi dalam ruang intraartikuler, ligamen dan tendon akan menstimulasi jalur proliferasi sehingga menyebabkan perbaikan kekuatan jaringan. Proloterapi merupakan *regenerative tissue therapy* efektif dalam mengurangi nyeri dan disabilitas, memiliki efek samping yang minimal, serta efisien dalam waktu dan biaya. Beberapa penelitian telah membuktikan efek proloterapi dalam menurunkan nyeri dan meningkatkan *outcome* fungsional, akan tetapi belum ada penelitian mengenai efek proloterapi yang dinilai berdasarkan biomarker spesifik FS seperti MMP-1 dan TIMP-1.

Tujuan: Untuk mengetahui efek pemberian proloterapi terhadap perubahan *outcome* fungsional serta menilai kadar MMP-1, TIMP-1 dan rasio MMP-1/TIMP-1 sebagai indikator perbaikan jaringan pada sendi glenohumeral pasien *frozen shoulder*.

Metode: Penelitian ini menggunakan *single-blinded randomized controlled trial* dengan populasi pasien penderita FS. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli 2021 sampai dengan bulan Januari 2022 di klinik Cerebellum, Makassar dan klinik Rafi, Gowa. Partisipan penelitian dibagi secara acak menjadi dua kelompok. Kelompok Proloterapi sebagai kelompok studi dan kelompok Normal Saline (NS) sebagai kelompok kontrol diberi injeksi pada minggu 0, 2, 4 dan 6. Pengukuran kadar MMP-1 dan TIMP-1 dilakukan saat *baseline*, minggu 6 dan minggu 12 setelah injeksi terakhir. Pengukuran Skor DASH dan ROM dilakukan saat minggu 0, minggu 6 dan minggu 12 sebelum dan setelah injeksi. Analisis perbandingan dilakukan menggunakan Uji T tidak berpasangan jika data terdistribusi normal dan Uji Mann Whitney jika data tidak terdistribusi normal. Pengolahan data untuk menilai korelasi menggunakan analisis *Friedman* dikarenakan data tidak terdistribusi secara normal.

Hasil: Total partisipan penelitian ini adalah 39 partisipan (19 pada kelompok Proloterapi, 20 pada kelompok NS). Kelompok Proloterapi menunjukkan kenaikan yang signifikan pada kadar MMP-1 (*p-value* 0.023), dibandingkan kelompok Normal Saline. Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar TIMP-1 sebelum dan setelah intervensi (*p-value* > 0.05). Akan tetapi uji perbandingan antar kelompok di beberapa minggu pengujian terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil uji Mann whitney kadar MMP-1 pada minggu 6 dan minggu 12 didapatkan terdapat

perbedaan rata-rata yang bermakna pada kelompok perlakuan Proloterapi (p -value minggu 6 dan 12 = 0,001). Sedangkan pada kadar TIMP-1 di minggu 6 dan 12 tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar yang bermakna di tiap kelompok perlakuan (p -value > 0.05). Kadar rasio MMP-1/TIMP-1 bermakna secara signifikan pada kelompok proloterapi sebelum dan sesudah intervensi (p -value = 0.031) dibandingkan kelompok normal saline (p -value = 0,819). Uji Mann whitney kadar rasio MMP-1/TIMP-1 pada minggu 6 dan minggu 12 didapatkan terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna pada kelompok (p -value minggu 6 dan 12 = 0,002). Kedua kelompok menunjukkan hasil yang baik pada NRS score tetapi tidak terdapat perbedaan DASH skor pada kelompok proloterapi terapi dibandingkan kelompok normal saline pada setiap minggu pengukuran kecuali pada minggu ke 6 intervensi (p -value = 0,046). Proloterapi menunjukkan perubahan rata-rata beberapa ROM pada setiap kelompok di tiap minggunya, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna jika membandingkan perubahan rata-rata ROM pada kedua kelompok (p -value > 0.05).

Kesimpulan: Proloterapi mampu memperbaiki jaringan pada sendi glenohumeral pasien FS berdasarkan penilaian biomarker, rasio MMP-1/TIMP-1. Proloterapi memiliki efektivitas yang sama dengan NS dalam memperbaiki outcome fungsional, NRS score, namun proloterapi terbukti lebih baik dalam perubahan rata-rata ROM.

Kata kunci: *frozen shoulder, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), proloterapi, outcome fungsional*

ABSTRACT

NURALAM SAM. *The Level of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) and Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) after Prolotherapy Intervention and The Functional Outcome in Patient with Frozen Shoulder (supervised by Irawan Yusuf, Irfan Idris, Endy Adnan)*

Introduction: Frozen Shoulder (FS) is a common musculoskeletal disease that causes significant morbidity. It is characterized by limited active and passive range of motion (ROM) of the glenohumeral joint. The etiology, pathology and most efficacious treatment is still unclear. Prolotherapy injections into the articular spaces, ligaments and tendons will stimulate a proliferation cascade to enhance tissue repair and strength. Prolotherapy is a regenerative tissue therapy which is considered to be efficacious in reducing pain and disability, has minimal adverse effects, and efficient in time and cost. Several studies have shown the effects of prolotherapy in reducing pain and increasing functional outcomes, but none of them has examined the effects of prolotherapy that specific FS biomarkers such as MMP-1 and TIMP-1.

Objective: To determine the effect of prolotherapy on functional outcome changes, along with MMP-1, TIMP-1 and ratio MMP-1/TIMP-1 levels as an indicator of tissue repair in glenohumeral joint among FS patients.

Method: This single-blinded randomized controlled trial involved participants with FS. The study was conducted from July 2021 to January 2022 at the Cerebellum clinic, Makassar and the Rafi clinic, Gowa. This study participants were randomly divided into two groups. The Prolotherapy group as the study group and the Normal Saline (NS) group as the control group. Both group was given injections at week 0, 2, 4 and 6. Level of ratio MMP-1 and TIMP-1 levels were measured at week 6 and week 12 after the last injection. DASH Score, NRS Score and ROM were measured at week 0, 6 and 12. Comparative analysis was performed Unpaired T-Test with Mann-Whitney Test as an alternative and data processing to assess correlation we used the Repeated Anova Test with the Friedman test as an alternative.

Result: There were 39 participants in this study (19 in the Prolotherapy group, 20 in the NS group). The Prolotherapy groups significantly increase MMP-1 levels (p -value 0.023) compared with Normal Saline groups. The two groups did not show a significant difference in TIMP-1 levels before and after the intervention (p -value > 0.05). However, the comparison test between groups in several weeks of testing showed significant differences. The results of the Mann-Whitney test for MMP-1 levels at week six and week 12 found a significant difference in the mean in the Prolotherapy treatment group (p -value at weeks 6 and 12 = 0.001). TIMP-1 levels at weeks 6 and 12 showed no significant difference in average levels in each treatment group (p -value > 0.05). The MMP-1/TIMP-1 ratio was significantly significant in the prolotherapy group before and after the intervention (p -value = 0.031) compared to the normal saline group (p -value = 0.819). The Mann-Whitney

test for MMP-1/TIMP-1 ratio levels at week 6 and week 12 found a significant difference in the mean between the groups (p -value at weeks 6 and 12 = 0.002). Both groups showed promising results on the NRS score. However, there was no difference in DASHs Score in the prolotherapy group compared to the normal saline group at every week of measurement except for the sixth week of intervention (p -value = 0.046). Prolotherapy showed an average change of several ROMs in each group each week. However, no significant difference was significant when comparing the average change in ROM in the two groups (p -value > 0.05).

Conclusion: Prolotherapy is considered to have a role in repairing the cartilage based on biomarkers assessment, particularly ratio of MMP-1/TIMP-1. Prolotherapy has the same effectiveness as NS in improving functional outcome, NRS Score, but Prolotherapy outperformed NS at the mean of ROM.

Keywords: frozen shoulder, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), prolotherapy, functional outcome.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ix
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GRAFIK	xviiiiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. <i>Frozen Shoulder</i>	9
1. Definisi	9
2. Klasifikasi	11
3. Faktor Resiko	12
4. Patogenesis.....	14
5. Diagnosis	20
6. Tatalaksana	24
B. Proloterapi.....	26
1. Definisi	26
2. Mekanisme Kerja	27
3. Indikasi.....	30
4. Kontraindikasi	31
5. Teknik Injeksi	32
C. <i>Matrix Metalloproteinase (MMP)</i>	33
1. Definisi	33

2. Fungsi	34
D. <i>Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase (TIMP-1)</i>	36
1. Definisi	36
2. Fungsi	38
F. Peran Biomarker MMP TIMP	39
E. <i>Normal Saline</i>	40
G. <i>Outcome</i> Fungsional pada FS	44
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	47
A. Kerangka Teori	47
B. Kerangka Konsep	48
C. Hipotesis Penelitian	48
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	51
A. Rancangan Penelitian	51
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	51
C. Populasi dan Sampel	51
D. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Drop Out</i>	53
E. Jenis dan Sumber Data	55
F. Metode Pengumpulan Data	55
G. Definisi Operasional	61
H. Instrumen Penelitian	62
I. Teknik Analisis Data	63
J. Etika Penelitian	63
BAB V HASIL PENELITIAN	65
BAB VI PEMBAHASAN	79
A. Kadar MMP-1 Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Proloterapi dan Kelompok NS	79
B. Kadar TIMP-1 Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Proloterapi dan Kelompok NS	82
C. Kadar Rasio MMP-1 dan TIMP-1 Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Proloterapi dan Kelompok NS	85
D. Perubahan <i>Functional Outcome</i> dan <i>Range of Motion</i> Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Proloterapi dan Kelompok NS	86
E. Perubahan <i>Functional Outcome</i> dengan Perbaikan Kadar Biomarker Spesifik <i>Frozen Shoulder</i>	93
BAB VII PENUTUP	95
DAFTAR PUSTAKA	97

DAFTAR GAMBAR

NOMOR GAMBAR	JUDUL	HALAMAN
Gambar 1	Algoritma analisis dan penanganan dari <i>Frozen Shoulder</i>	10
Gambar 2	Gambaran secara anatomis perbedaan pada sendi bahu normal dan <i>Frozen Shoulder</i>	17
Gambar 3	Diagram Patofisiologi <i>Frozen Shoulder</i>	20
Gambar 4	Arah gerakan sendi bahu	22
Gambar 5	Biomolekular proloterapi	29
Gambar 6	Titik injeksi secara anatomis	32
Gambar 7	Titik injeksi	33
Gambar 8	Struktur dan suptipe <i>Matrix Metalloproteinase</i>	35
Gambar 9	Struktur dan suptipe <i>Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase</i>	37
Gambar 10	Suhu optimal penyimpanan spesimen	56
Gambar 11	Alur Penelitian	58
Gambar 12	<i>Flow chart</i> partisipan penelitian	64

DAFTAR TABEL

NOMOR TABEL	JUDUL	HALAMAN
Tabel 1	Fase pada <i>Frozen Shoulder</i>	21
Tabel 2	Differential Diagnosis <i>Frozen Shoulder</i>	24
Tabel 3	Karakteristik partisipan penelitian	66
Tabel 4	Kadar MMP1 dan TIMP1 sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok Proloterapi dan kelompok NS	68
Tabel 5	Perbedaan rata-rata ratio biomarker MMP1/TIMP1 pada ketiga kelompok interval waktu pengukuran antara penggunaan injeksi Proloterapi dan normal saline	71
Tabel 6	NRS Score sebelum dan setelah intervensi pada kelompok proloterapi dan NS	72
Tabel 7	DASH score sebelum dan setelah intervensi pada kelompok proloterapi dan NS	74
Tabel 8	Nilai ROM sebelum dan setelah intervensi pada kelompok proloterapi dan NS	75

DAFTAR GRAFIK

NOMOR GRAFIK	JUDUL	HALAMAN
Grafik 1	Rata-rata kenaikan MMP-1 dalam tiap pengukuran	69
Grafik 2	Rata-rata penurunan TIMP-1 dalam tiap pengukuran	69
Grafik 3	Rata-rata kenaikan kadar ratio biomarker MMP-1 dan TIMP-1	71
Grafik 4	Perbedaan rata-rata penurunan skor NRS proloterapi dibandingkan normal saline	73
Grafik 5	Perbedaan rata-rata penurunan skor DASH	74

DAFTAR LAMPIRAN

NOMOR LAMPIRAN	JUDUL
Lampiran 1	LEMBAR PENJELASAN SEBELUM TINDAKAN
Lampiran 2	LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN
Lampiran 3	KUESIONER PENELITIAN (IDENTITAS DAN RIWAYAT RESPONDEN)
Lampiran 4	KUESIONER <i>SKOR DASH</i>
Lampiran 5	PROSEDUR PENGAMBILAN DARAH VENA
Lampiran 6	PROSEDUR MOBILISASI SAMPEL
Lampiran 7	PROSEDUR PEMERIKSAAN <i>MATRIX METALLOPROTEINASE-1</i>
Lampiran 8	PROSEDUR PEMERIKSAAN <i>TISSUE INHIBITOR MATRIX METALLOPROTEINASE-1</i>
Lampiran 9	<i>DUMMY TABLE</i>
Lampiran 10	TABEL HASIL ANALISIS DATA
Lampiran 11	BIODATA PENULIS

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	ARTI	SINGKATAN	ARTI
FS	<i>Frozen Shoulder</i>	ECM	<i>Extracellular matriks</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>	ELISA	<i>Enzyme linked immune-assorbant assay</i>
ROM	<i>Range of motion</i>	HRQoL	<i>Health Related quality of Life</i>
NSAID	<i>Non-Steroid Ant Inflammatory Drugs</i>	COX	<i>cyclooxygenase</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>	RIT	<i>Regenerative Injection Therapy</i>
MMP-1	<i>Matrix Metalloproteinase-1</i>	TENS	<i>The Constant Murley Score</i>
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>
DALY	<i>The disability-adjusted life year</i>	TNF	<i>Tumor Necrosing Factor</i>
YLD	<i>years lived with disability</i>	IL	<i>Interleukin</i>
AAOM	<i>American Association of Orthopaedic Medicine</i>	UCLA	<i>The University of California Los Angels Shoulder Score</i>
AC	<i>Adhesive Capsulitis</i>	MUA	<i>Management Under Anesthesia</i>
HLA-B27	<i>Human Leukocyte Antigen B27</i>	NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>	DASH	<i>Disabilitie of the Ar, Shoulder and Hand</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>	ASES	<i>American Shoulder and Elbow Surgeons</i>
CD	<i>Cerebrovascular Disease</i>	SST	<i>Simple Shoulder Test</i>
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule-1</i>	PSS	<i>Pennsylvania Shoulder Score</i>
ADL	<i>Activity Daily Life</i>	HUMRC	<i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>
LBP	<i>Low Back Pain</i>	IARC	<i>international agency for research on cancer</i>

AGP	<i>Advanced Glycation End products</i>	ROM	<i>Range of Motion</i>
------------	--	------------	------------------------

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Berdasarkan analisis yang dilakukan oleh Sebbag E, *et. al.*, pada tahun 2019 tentang beban penyakit muskuloskeletal berdasarkan data WHO pada tahun 2000, 2005, 2010, dan 2015 ditemukan peningkatan ***The disability-adjusted life year*** (DALY) score pada penyakit muskuloskeletal selama 15 tahun terakhir di mana benua Eropa menerima dampak tertinggi dibandingkan benua lainnya akibat penyakit muskuloskeletal. Pada negara-negara berkembang dan negara maju, penyakit muskuloskeletal berkontribusi 1,7% dan 3,4% terhadap beban penyakit di negara tersebut. Dan secara global penyakit muskuloskeletal berkontribusi sebanyak 21,3% dari total *years lived with disability* (YLD) (Sebbag, 2019).

Pada tahun 2013, sekitar 11 dari 100 orang Indonesia terdiagnosis dengan penyakit sendi (Andarini, 2019). Data Riskesdas 2018, prevalensi penyakit sendi di Indonesia pada kelompok umur di atas 15 tahun cukup tinggi. Prevalensi penyakit sendi adalah 7,30% dan Sulawesi Selatan memiliki prevalensi penyakit sendi 6,39% dari total penduduk Sulawesi selatan (Riskesdas, 2018).

Berdasarkan letak anatomi, penyakit bahu dibagi atas penyakit rotator cuff, tendon bisep, sendi *acromioclavicular* dan *adhesive capsulitis*. *Adhesive capsulitis* atau yang dikenal dengan *Frozen Shoulder* (FS) adalah terbentuknya jaringan parut yang berlebihan atau adhesi di sendi *glenohumeral* yang menyebabkan kekakuan, nyeri dan disfungsi (Hai Le, 2017). *Frozen shoulder* merupakan penyakit muskuloskeletal yang paling banyak ditemukan saat ini (Hubbar, 2018). Diperkirakan kejadian FS terjadi pada 2% dari populasi umum dengan total kumulatif kejadian sekitar 2,4 per 1000 penduduk/tahun (Shah N., 2007). Beberapa penelitian melaporkan prevalensi FS tertinggi pada wanita yaitu 59-70%. Data yang lain juga memperlihatkan bahwa FS mempengaruhi 3.38 wanita dan 2.36 pria per 1.000 orang setiap tahunnya (Itoi, 2016). Secara epidemiologi onset FS terjadi sekitar usia 40-65 tahun (Hand, 2008).

Berdasarkan klasifikasi, FS dibagi atas primer yang bersifat idiopatik dan sekunder yang diakibatkan adanya penyakit yang mendasari (Zuckerman, 2011). Sampai saat ini patomekanisme dari FS belum dipahami secara keseluruhan. (Robinson, 2012).

Akibat banyaknya masalah yang ditimbulkan oleh FS, baik dari segi prevalensi maupun morbiditas, saat ini dikembangkan beberapa pilihan terapi untuk mengatasi FS baik operatif maupun non operatif (Hai lee, 2017). Penanganan non operatif seperti terapi fisik dan farmakoterapi diantaranya adalah proloterapi (Hai lee, 2017). Proloterapi telah digunakan secara luas di dunia, dimana terdapat peningkatan kualitas kesehatan dan

kualitas hidup pada pasien (Rabago, 2019). Metode proloterapi dianggap tidak terlalu mahal dan tidak memerlukan peralatan khusus, pengaplikasian klinis yang luas, aman serta efektif bila dilakukan oleh praktisi yang berpengalaman (Trescot, 2016). Proloterapi juga efektif mengurangi nyeri dan memperbaiki *Range of Motion* (ROM) pada bahu (Buchbinder, 2004).

Studi meta-analisis dengan menggunakan *normal saline* (NaCl 0.9%) dalam perbaikan jaringan sendi, menunjukkan hasil secara statistik dan klinis efektif dalam meningkatkan *outcome* fungsional pasien (Saltzman, 2016). Injeksi Intraartikular dengan menggunakan *normal saline* seringkali digunakan sebagai pembanding pada penelitian intervensi dan secara statistik *normal saline* efektif sebagai *pain relief* dalam periode singkat pada pasien *Osteoarthritis* (OA) (Saltzman, 2016).

Matrix Metalloproteinase (MMP) dan *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* (TIMP) digunakan sebagai biomarker diagnostik dan prognostik dari FS. Proses patofisiologi yang mendasari FS yang disertai dengan peradangan kapsuler dan fibrosis dimodulasi oleh mediator inflamasi termasuk sitokin inflamasi, *growth factor*, enzim, dan *matriks metaloproteinase* (MMPs) sedang TIMP-1 merupakan protein spesifik penghambat MMP-1 (Lubis, 2013 and Cho, 2018).

Penilaian *outcome* fungsional pada FS dapat dilakukan beberapa pengukuran secara kumulatif untuk menilai kualitas dari progresifitas perbaikan fungsional sendi bahu (Cadogan, 2016). Beberapa pengukuran diantaranya *Disability of Arm, Shoulder and Hand* (DASH) score dan

Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) yang memiliki sensitivitas, validitas dan penggunaan aplikasi klinis yang paling baik, namun SPADI tidak dapat diaplikasikan pada pasien secara individual (Desai, 2010). Sehingga, pada penelitian ini akan digunakan Skor DASH. Skor DASH memiliki kemudahan dalam melakukan penilaian *outcome* secara keseluruhan sehingga telah dipakai dan tervalidasi di lebih dari 15 negara di dunia, termasuk Indonesia (Wylie, 2014). Demikian pula dengan skala nyeri dengan menggunakan nilai *Numeral Rating Scale* (NRS) dan luas gerak sendi (ROM) sering digunakan sebagai indikator untuk menilai aktivitas fungsional.

Sampai saat ini belum ada penelitian yang melakukan penelitian lebih lanjut yang menilai *outcome* fungsional serta kadar MMP-1, kadar TIMP-1 serta rasio MMP-1/TIMP-1 pada pasien FS setelah pemberian proloterapi. Oleh karena itu, peneliti berkenan mengangkat judul penelitian yakni “Pengaruh intervensi proloterapi terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase* (MMP), *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* (TIMP) dan *outcome* fungsional pada pasien dengan *Frozen Shoulder*”.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan *outcome* fungsional setelah injeksi proloterapi dan rasio MMP-1 dan TIMP-1 sebagai salah satu indikator perbaikan jaringan pada sendi glenohumeral pada pasien *frozen shoulder*.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk menganalisa efek pemberian proloterapi terhadap perubahan *outcome* fungsional serta menilai rasio MMP-1 dan TIMP-1 sebagai salah satu indikator perbaikan jaringan pada sendi glenohumeral pada pasien *frozen shoulder*.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perubahan status fungsional pasien FS sebelum dan sesudah intervensi proloterapi dengan larutan dextrose 15% dan kontrol NaCl 0,9%.
- b. Mengetahui kadar MMP-1 sebelum dan sesudah intervensi proloterapi dengan larutan dextrose 15% dan kontrol NaCl 0,9%.
- c. Mengetahui kadar TIMP-1 sebelum dan sesudah intervensi proloterapi dengan larutan dextrose 15% dan kontrol NaCl 0,9%.
- d. Mengetahui korelasi perubahan *outcome* fungsional terhadap kadar MMP-1, TIMP-1 serta rasio MMP-1 dan TIMP-1 sebelum dan sesudah intervensi proloterapi dengan larutan dextrose 15% dan kontrol NaCl 0,9% pada pasien FS

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang manfaat proloterapi dan injeksi kontrol NaCl 0,9% terhadap perbaikan

jaringan pada sendi *glenohumeral* dengan menilai rasio MMP-1 dan TIMP-1 sebagai salah satu indikator perbaikan jaringan serta hubungannya terhadap *outcome* fungsional pada pasien dengan FS.

2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut penggunaan proloterapi sebagai terapi pada pasien FS.
3. Jika terbukti proloterapi dapat memperbaiki jaringan pada kapsul sendi *glenohumeral* pada pasien dengan FS, maka terapi ini dapat menjadi terapi pilihan penanganan FS yang lebih murah, sederhana, efisien dengan *outcome* fungsional yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Nyeri bahu merupakan gejala yang umum dirasakan baik pada usia muda maupun usia lanjut. Meskipun seringkali dimulai dengan cedera yang bersifat mendadak, beberapa biasanya dimulai secara bertahap selama beberapa minggu hingga beberapa bulan, bahkan tahunan. Nyeri bahu dapat menjadi penyebab produktifitas menurun sehingga secara tidak langsung berdampak pada kondisi sosial ekonomi penderitanya. Penyebab nyeri pada bahu dapat berasal dari masalah pada sendi atau struktur sekitarnya.

Sendi *glenohumeral* secara struktur merupakan sendi *ball-and-socket* dan secara fungsional dianggap sebagai sendi *diartrodial* dan *multiaksial*. Sendi *glenohumeral* melibatkan *caput humerus* dengan *cavum glenoid scapula*, dan ini merupakan sendi utama dari bahu. Selain itu terdapat pula sendi minor pada bahu yaitu sendi *sternoklavikula* (SC), sendi *acromioclavicular* (AC), dan sendi *scapulothoracic* (Chang *et. al*, 2020).

Lima dari sembilan otot yang terdapat pada sendi glenohumeral dapat dianggap sebagai *prime mover* sendi bahu. Kelompok otot ini disebut sebagai "*the intrinsic muscles of the shoulder*", yaitu *M. Deltoid*, *M. Supraspinatus*, *M. Infraspinatus*, *M. Teres minor*, dan *M. Subscapularis*. Sendi *glenohumeral* memiliki kemampuan untuk memungkinkan gerakan yang sangat beragam di beberapa bidang.

1. Gerakan fleksi dengan *range of motion* (ROM) normal adalah 180 derajat. *Fleksor* utama bahu adalah *deltoid anterior*, *coracobrachialis*, dan *pectoralis mayor*. *Biceps brachii* juga sedikit membantu aksi ini.
2. Gerakan ekstensi dengan ROM normal adalah 45 hingga 60 derajat. *Ekstensor* utama bahu adalah *deltoid posterior*, *latissimus dorsi*, dan *teres mayor*.
3. Gerakan rotasi internal dengan ROM normal adalah 70 hingga 90 derajat. Otot rotasi internal adalah *subscapularis*, *pectoralis major*, *latissimus dorsi*, *teres major*, dan aspek *anterior deltoid*.
4. Gerakan rotasi eksternal dengan ROM normal adalah 90 derajat. *Musculus infraspinatus* dan *teres minor* bertanggung jawab atas gerakan tersebut.
5. Gerakan adduksi yang didefinisikan sebagai membawa ekstremitas atas ke arah garis tengah pada bidang koronal. *Pectoralis mayor*, *latissimus dorsi*, dan *teres major* adalah otot yang paling bertanggung jawab untuk adduksi bahu.
6. Gerakan abduksi yang didefinisikan sebagai membawa ekstremitas atas menjauh dari garis tengah di bidang koronal. *Range of motion* normal adalah 150 derajat. Karena kemampuan untuk membedakan beberapa patologi dengan rentang gerak sendi *glenohumeral* di bidang gerak ini, penting untuk memahami bagaimana otot yang berbeda berkontribusi pada tindakan ini (Bakhsh, 2018).

Sendi *glenohumeral* merupakan sendi yang paling banyak bergerak dari tubuh manusia. Struktur stabilisasi statis dan dinamis memungkinkan adanya derajat gerakan yang ekstrim di berbagai bidang tubuh yang mempengaruhi sendi untuk kejadian ketidakstabilan (Chang *et. al.*, 2020).

Beberapa penyakit dengan gejala nyeri bahu antara lain, *frozen shoulder*, *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *rotator cuff injury*, *bursitis*, dan *tendonitis*.

A. FROZEN SHOULDER

1. Definisi

Frozen shoulder (FS) adalah proses patologis di mana tubuh membentuk jaringan parut yang berlebihan atau adhesi di seluruh sendi *glenohumeral*, yang menyebabkan kekakuan, nyeri, dan disfungsi pada bahu (Hai Lee, 2017). Sedangkan berdasarkan konsensus dari Departement ortopedi, NYU Hospital for Joint Disease, FS adalah suatu kondisi yang khas dimana terjadinya keterbatasan fungsi pada gerak bahu baik aktif dan pasif walaupun dalam pemeriksaan radiografi dalam batas normal kecuali kemungkinan adanya *osteopenia* atau kalsifikasi *tendonitis* (Zuckerman, 2011). Banyak pasien datang dengan keluhan nyeri pada bahu yang datang dengan gambaran radiografi normal. Definisi dari FS sampai saat ini masih luas dan akibatnya terkadang terjadi kesalahan diagnosis pasien dan pengobatan yang tidak tepat. Alasannya ada dua: pertama, istilah yang umum digunakan, seperti *frozen shoulder* (FS),

Adhesive Capsulitis (AC), dan *perikapsulitis*, tidak spesifik atau tidak akurat, dan oleh karena itu dapat disalahgunakan oleh dokter dan pasien. Kedua, meskipun identifikasi sindrom bertumpu pada pengenalan gambaran klinis yang khas, kriteria diagnostik yang dapat digunakan masih kurang jelas. Kebutuhan akan standarisasi dalam diagnosis baru-baru ini telah ditekankan dan sistem terminologi dan klasifikasi berdasarkan konsensus (Robinson, 2012). Dalam penelitian ini, kami menggunakan istilah *frozen shoulder (FS)*, dikarenakan istilah FS yang paling umum digunakan dan menghindari ambiguitas dalam terminologi.

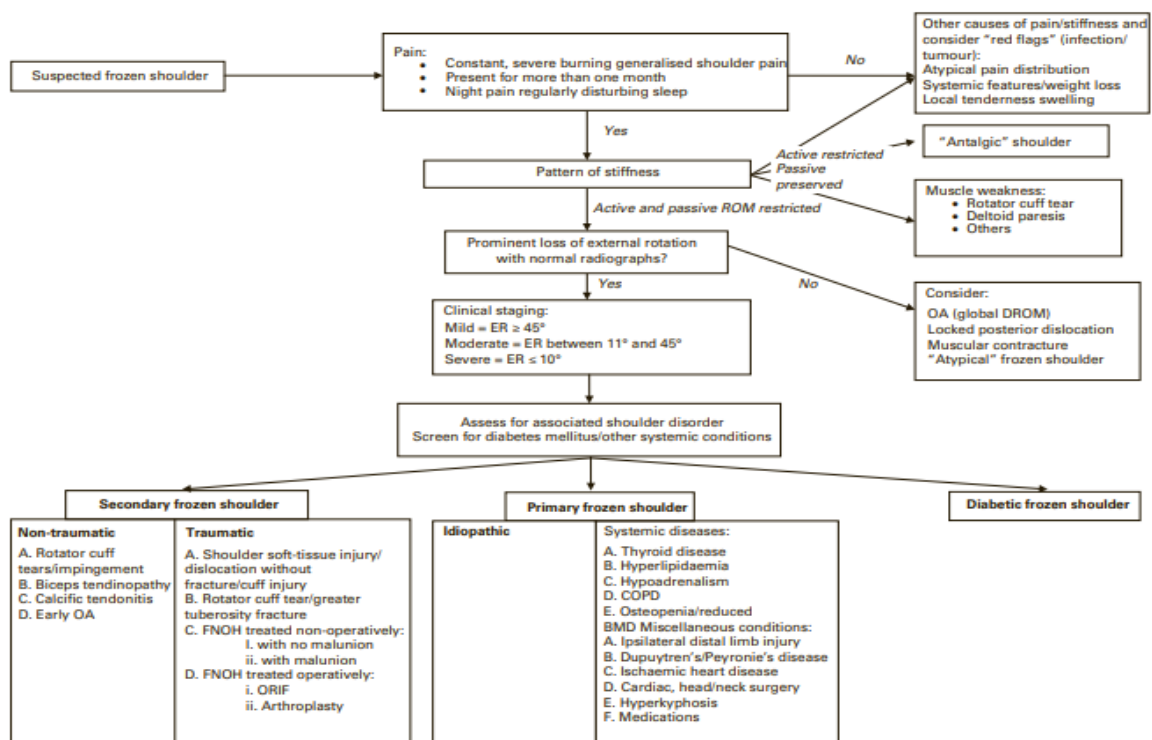


Fig. 1

Gambar 1. Algoritma analisis dan penanganan dari *frozen shoulder* (ROM, range of movement; ER, External Rotation; FNOH, fractured neck of humerus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OA, osteoarthritis; DROM, decreased range of motion; ORIF, open reduction and internal fixation; BMD, bone mineral density)

Banyak kondisi yang berhubungan dengan FS yang dapat diklasifikasikan menjadi beberapa sub-grup berdasarkan perbedaan prognosis penyakit, ataupun perubahan penanganan yang dianggap perlu (Gbr. 1). Grup terbesar pasien tidak memiliki penyebab yang pasti untuk gejala yang dialami (FS idiopatik primer). Grup dengan *diabetes mellitus* (DM) dianggap sebagai kelompok terpisah (FS diabetik sekunder), karena perjalanan penyakit mereka biasanya lebih parah dan lebih lama (Robinson, 2012). Berbagai macam kondisi sistemik lainnya berhubungan dengan FS, tetapi sebagian besar jarang terjadi dan tidak mempengaruhi prognosis atau pengobatan (Loveday, 2009) Oleh karena itu, mereka tidak dianggap dalam kategori yang terpisah.

Dalam beberapa literatur, FS hanya dibagi menjadi dua kelompok, FS primer idiopatik dan FS sekunder. FS primer idiopatik dijelaskan sebagai kekakuan sendi bahu tanpa adanya trauma ataupun penyakit bahu yang spesifik. Termasuk orang-orang yang memiliki faktor-faktor predisposisi seperti DM, tiroid, kelainan vaskuler, rokok, dsb, masih dikategorikan sebagai FS primer idiopatik (Itoi, 2016).

2. Klasifikasi

Frozen shoulder diklasifikasikan menjadi 2, yaitu (Zuckerman, 2011):

- a. Primer : *Frozen shoulder* dikatakan primer apabila etiologi tidak diketahui atau bersifat idiopatik. Dan adanya kondisi yang mendasari, seperti DM, *hipertiroidisme*, *hipotiroidisme*, *hipoadrenalisme*.

b. Sekunder : *Frozen shoulder* dikatakan sekunder apabila ada penyakit yang mendasari atau kondisi yang terkait. Dibagi atas 2 kategori :

1) Intrinsik : Kategori ini adanya limitasi ROM aktif dan pasif yang berkaitan dengan penyakit *rotator cuff* (*tendonitis* dan robekan otot *rotator cuff* sebagian atau seluruhnya), *tendonitis biceps* atau *kalsifikasi tendonitis* (dalam hal ini, didapatkan pada radiografi adanya deposit kalsifikasi pada ruang *subacromion* atau tendon *rotator cuff*).

2) Ekstrinsik : Kasus dalam kategori ini apabila dikaitkan dengan kondisi yang terkait namun kelainan yang mendasari jauh dari sendi bahu. Contohnya limitasi terhadap ROM diakibatkan riwayat penyakit *post operasi payudara ipsilateral*, *radikulopati servikal*, tumor pada dinding dada, atau masalah ekstrinsik lokal seperti *fraktur shaft humerus*, *arthritis acromioclavicular* atau *fraktur clavícula*.

3. Faktor Resiko

Faktor resiko FS kebanyakan adalah wanita, umur di atas 40 tahun, pasien dengan riwayat trauma sebelumnya, *Human Leukocyte Antigen B27* (HLA-B27) positif dan pasien dengan immobilisasi *glenohumeral joint* yang lama. Diperkirakan 70% dari pasien FS adalah perempuan. Berdasarkan penelitian demografik pasien dengan FS 84,4% terjadi pada rentang umur

40 -59 tahun. Pada penelitian lainnya disebutkan bahwa angka kejadian FS memiliki predileksi yang tinggi pada pasien dengan riwayat keluarga yang memiliki keluhan yang sama dan dengan HLA-B27 positif. *Frozen shoulder* juga sering dikaitkan dengan penyakit DM, *Coronary Artery Disease (CAD)*, *Cerebrovascular Disease (CD)*, penyakit autoimun, dan juga Dupuytren's Disease. DM tipe I dan II meningkatkan resiko kejadian dari FS (Hai V Le, 2017).

Masih belum jelas bagaimana HLA-B27 mempengaruhi proses FS, tetapi diperkirakan bahwa HLA-B27 terlibat dalam memicu respon inflamasi. Empat studi relevan telah mengevaluasi hubungan protein HLA-B27 positif dengan FS, dengan hasil yang kontroversial (Prodromidis *et. al*, 2016).

Hormon wanita dicurigai terkait dalam hal ini, karena insiden puncak FS terjadi pada wanita perimenopause (Kraal *et. al.*, 2020). Estrogen memiliki efek yang besar pada fungsi muskuloskeletal. Estrogen meningkatkan proteostasis otot dan meningkatkan kandungan kolagen otot. Di luar hubungan yang diketahui antara estrogen dan tulang, estrogen secara langsung mempengaruhi struktur dan fungsi jaringan muskuloskeletal lain seperti otot, tendon, dan ligamen. Dalam jaringan muskuloskeletal lain tersebut, estrogen meningkatkan massa dan kekuatan otot, dan meningkatkan kandungan kolagen pada jaringan ikat (Chidi-Ogbolu and Baar, 2019). Namun, penjelasan yang jelas, atau hubungan langsung antara hormon wanita dan FS tidak ditemukan dalam literatur saat ini.

Kolesterol, trigliserida dan kadar glukosa plasma sering meningkat pada FS. Lipoprotein inflamasi seperti *low-density lipoprotein* (LDL) dan non- *high-density lipoprotein* (HDL), terkait dengan inflamasi vaskular dan reaksi imun, diketahui sebagai faktor risiko aterosklerosis. Namun, lipoprotein inflamasi ini juga telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk FS (Sung CM, 2014). Aktivasi sel endotel vaskular disertai dengan peningkatan ekspresi *intracellular adhesion molecule* (ICAM-1), penanda inflamasi kronis yang sudah mapan. Juga telah ditunjukkan bahwa kadar ICAM-1 meningkat dalam kapsul sendi glenohumeral dan cairan sinovial pasien FS dibandingkan dengan kontrol. Mirip dengan ICAM-1, TIMP juga terkait dengan peradangan kronis. *Diabetes mellitus* (DM), gangguan kardiovaskular dan gangguan tiroid adalah kondisi yang terkait dengan peradangan kronis dan peningkatan kadar sitokin proinflamasi serupa seperti yang ditemukan pada FS. Keadaan tersebut merupakan penjelasan pertanyaan mengapa DM dan gangguan tiroid merupakan faktor risiko yang kuat terjadinya FS, dan mendukung teori keadaan kronis peradangan tingkat rendah (*chronic low-grade inflammation*) sebagai faktor predisposisi dalam etiologi FS (Kraal *et al.*, 2020).

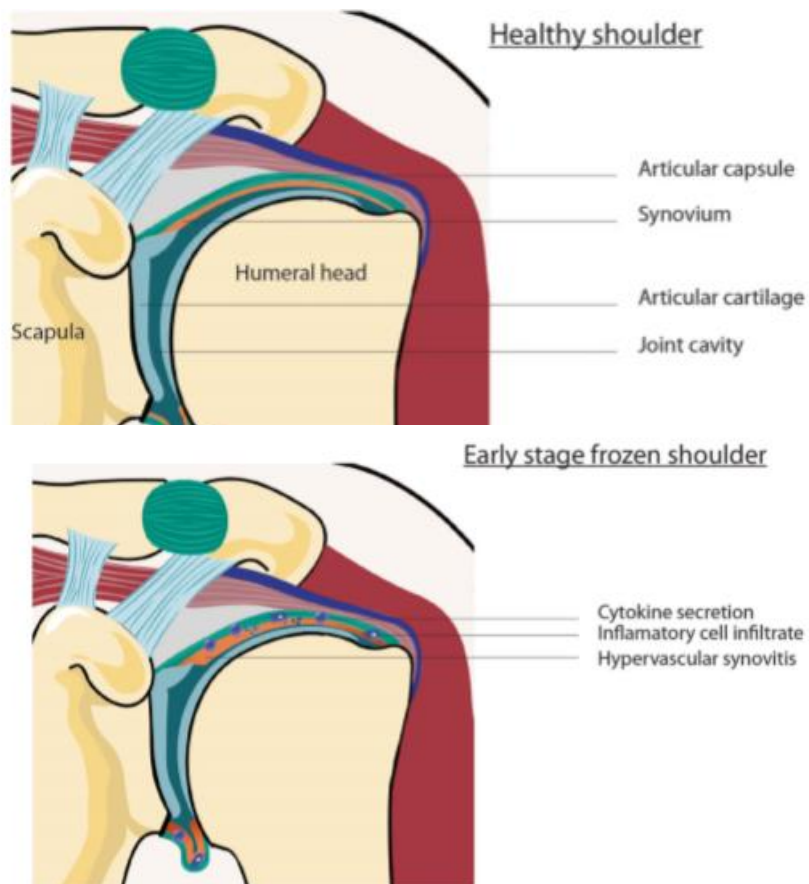
4. Patogenesis

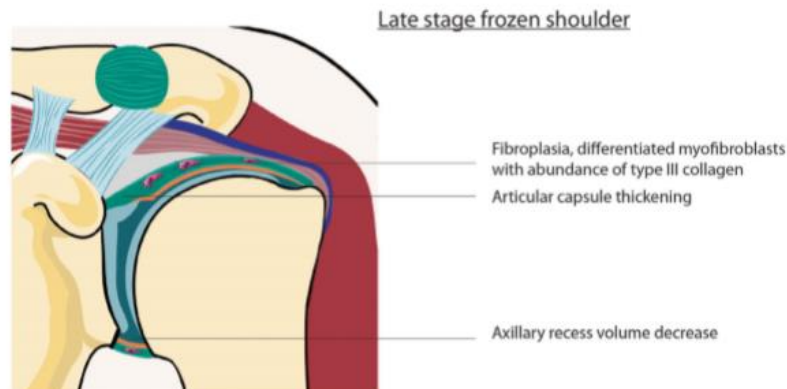
Frozen Shoulder telah lama dianggap sebagai kelainan fibrotik utama yang mirip dengan penyakit *Dupuytren* karena histologi specimen pasien yang terdiagnosis menunjukkan *fibroblast* yang bercampur dengan

kolagen tipe I dan tipe III. *Fibroblast* ini diamati berubah menjadi fenotipe otot polos (*myofibroblast*), yang dianggap berperan atas kontraktur kapsuler *glenohumeral*. Terdapat perubahan kadar metaloproteinase matriks (MMPs atau MMP), yang terlibat dalam renovasi jaringan parut. Ekspresi MMP-1 dan MMP-2 turun pada pasien dengan FS; pada saat yang sama, ekspresi penghambat jaringan metaloproteinase / *tissue inhibitor metaloproteinase* (TIMPs) seperti TIMP-1 dan TIMP-2 meningkat (Lubis, 2013). Penelitian tersebut mendukung gagasan bahwa FS adalah hasil dari ketidakseimbangan antara degradasi, remodeling dan regenerasi jaringan matriks ekstraseluler pada kapsul sendi *glenohumeral*. Secara umum perkembangan FS diketahui melibatkan proses inflamasi dan fibrotik. Yang menguatkan pernyataan ini adalah penelitian yang menunjukkan peningkatan sitokin inflamasi termasuk interleukin (IL) -1a, IL-1b, *tumor necrosis factor* (TNF) -a, *cyclooxygenase* (COX) -1 dan COX-2 pada jaringan kapsular dan bursal pasien dengan FS dibandingkan untuk kelompok kontrol (Lubis, 2013). Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa FS pada dasarnya merupakan proses inflamasi yang pada akhirnya menyebabkan perubahan fibrotik. Hampir semua sampel yang diperoleh dari sendi *glenohumeral* pasien dengan FS mengandung sel inflamasi, termasuk sel T, sel B, makrofag, dan sel mast (Hai V. Lee, 2017). Secara *in vivo* sel mast diketahui mengatur proliferasi *fibroblast* dan dapat bertindak sebagai perantara antara proses inflamasi dan fibrotik selanjutnya. Studi terbaru telah berusaha untuk menghubungkan patogenesis molekuler

dengan faktor risiko yang diketahui dan kerentanan genetik untuk FS Studi analisis sitogenetik telah mengungkapkan peningkatan fibrogenik (MMP-3) serta inflamasi (IL-6) pada pasien dengan FS (Kabbabe, 2010).

Pada tahap awal FS, perubahan inflamasi dapat dilihat adanya *hiperplasia sinovial* dan *hipervaskularisasi subsinovial* dan *neurogenesis* pada kapsul *glenohumeral*. Sedangkan pada tahap selanjutnya peradangan biasanya menghilang secara bertahap dan fibrosis jaringan terjadi dengan jumlah *fibroblast* yang tinggi dalam *extracellular matrix* ECM kolagen tipe III. Tahap awal pada FS dapat dilihat pada gambar (Kraal et. al., 2020)





Gambar 2. Gambaran secara anatomis perbedaan pada sendi bahu normal dan *frozen shoulder*.

Stres mekanik juga merupakan faktor penting dalam fibrosis jaringan. *Fibroblast* adalah sel mekano-responsif, yang berarti bahwa mereka dapat 'merasakan' tekanan mekanis dalam ECM dengan sitoskeleton intraselulernya, dan diferensiasinya menjadi *miofibroblast* bergantung pada stres yang didapatkan. Studi in-vitro menunjukkan bahwa *fibroblast* memiliki ambang batas stres mekanis yang perlu dicapai sebelum mereka berdiferensiasi menjadi *miofibroblast*. Selanjutnya, mekanik stres memiliki kemampuan untuk mengaktifkan *tumor growth factor* (TGF) β 1 laten, sehingga meningkatkan proses fibrosis jaringan (Kraal *et. al.*, 2020).

Stres mekanik dan TGF 1 adalah dua faktor penting yang saling terkait erat dalam proses fibrosis masalah. Proses ini sebenarnya merupakan proses penguatan diri. Ketika jaringan menjadi lebih kaku, kepatuhan jaringan menurun dan tekanan mekanis yang dicatat oleh *fibroblast* meningkat secara inheren (Kraal *et. al.*, 2020).

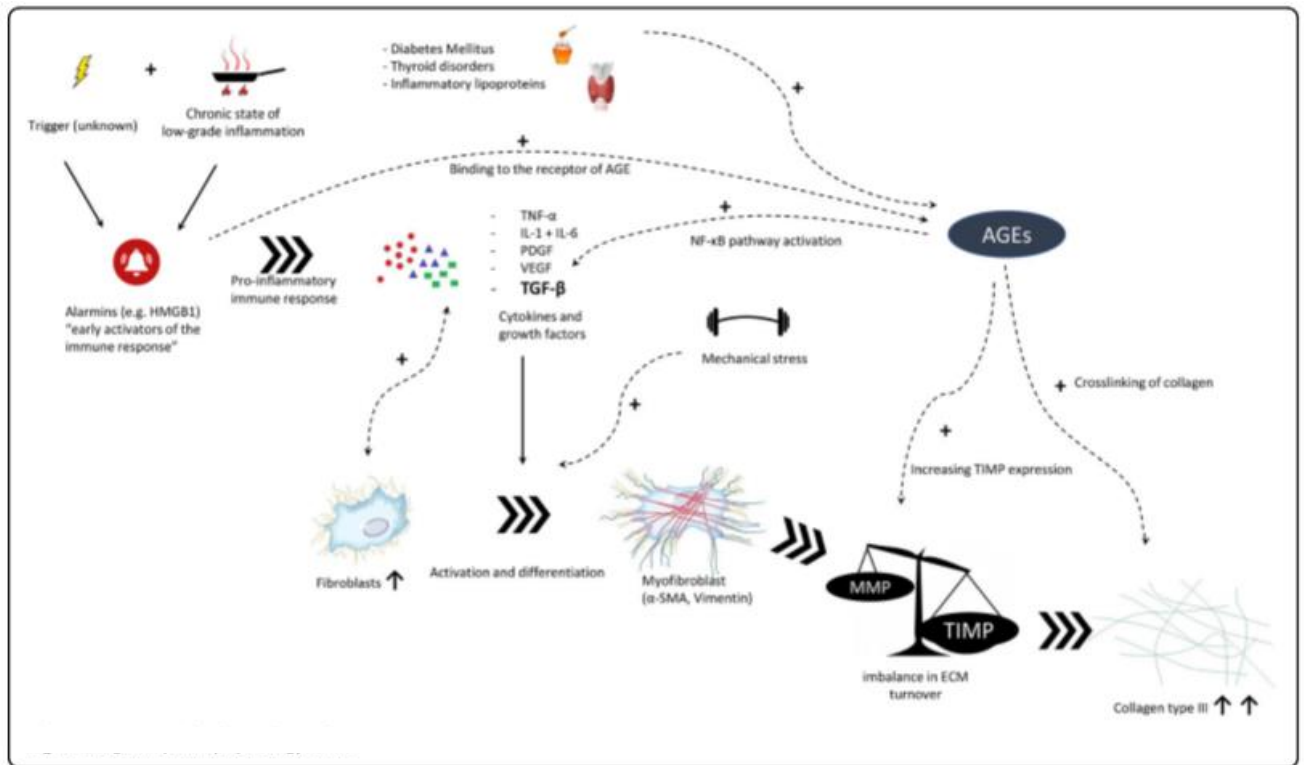
Kim *et. al.* melaporkan bahwa *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), suatu protein transmembran pada sel endotel dan leukosit yang memfasilitasi transmigrasi endotel leukosit, meningkat pada jaringan kapsuler, cairan sinovial dan serum pasien dengan FS (Hai v Lee, 2017). Menariknya, tingkat ICAM-1 juga meningkat pada diabetes mellitus.

Pada umumnya, *fibroblast* dikenal karena peran strukturalnya dalam sintesis dan remodeling ECM di jaringan ikat. Namun, *fibroblast* juga dapat bertindak seperti sel sentinel yang terlibat dalam respons imun, dan dengan demikian memodulasi sel imun lainnya dan mengatur perilaku sel imun. Sel inflamasi kronis berinfiltrat dengan sel mast, makrofag, sel B dan sel T terdapat dalam biopsi interval rotator dari pasien FS. Publikasi terbaru dari Lho *et, al.* tahun 2013 menunjukkan bahwa respon imun dengan ekspresi berlebihan dari sitokin inflamasi adalah proses awal dari perjalanan penyakit FS, mendahului kaskade fibrosis jaringan (Lho *et, al.*, 2013). Sitokin dapat mengatur proliferasi, aktivasi dan diferensiasi *fibroblast*, dengan ini mendisregulasi sintesis kolagen.

Biopsi kapsuler pasien FS telah menunjukkan peningkatan kadar beberapa alarmin termasuk protein *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), dibandingkan dengan kontrol. *Alarmin* atau *molekul Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMP), adalah molekul sinyal yang dilepaskan saat sel tertekan, terluka, atau 'dalam bahaya'. Alarmin adalah aktivator awal dari sistem pertahanan dan memiliki peran dalam memperkuat respon inflamasi dalam banyak kondisi inflamasi. *High Mobility Group Box-1* dapat

dilepaskan ke ECM setelah kematian sel atau stres di mana ia memediasi reaksi inflamasi. *Fibroblast* dermal manusia dan *fibroblast* paru-paru yang dikultur secara in-vitro yang distimulasi oleh HMGB1 telah terbukti menghasilkan lebih banyak TGF-1, sehingga mengaktifkan jalur pensinyalan TGF- subsequently dan kemudian secara signifikan meningkatkan regulasi diferensiasi *myofibroblast*. Selain itu, HMGB1 memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor *Advanced Glycation End products* (AGE) dan mengaktifkan respons pro-inflamasi melalui jalur *Nuclear Factor B* (NF- κ B) yang menginduksi pelepasan TGF- β 1 (Kraal *et. al.*, 2020).

Tingkat AGEs yang berlebihan dapat menyebabkan ikatan silang kolagen patologis dan perubahan struktural pada jaringan, membuat jaringan menjadi kaku. Tingkat AGEs telah terbukti secara signifikan lebih tinggi pada sampel jaringan kapsuler pasien FS dibandingkan dengan kontrol. Pada penderita hiperglikemi dan DM, terdapat percepatan dalam pembentukan dan penumpukan AGE di sekitar jaringan kapsular. AGEs juga telah terbukti menurunkan ekspresi MMP dan meningkatkan ekspresi TIMP pada nefropati diabetik, mirip dengan mekanisme patogenik ketidakseimbangan dalam pergantian ECM pada FS (Kraal *et. al.*, 2020).



Gambar 3. Diagram patofisiologi *Frozen Shoulder*

5. Pemeriksaan klinis

Frozen Shoulder adalah diagnosis klinis dimana riwayat dan pemeriksaan fisik sangat penting. Hal tersebut penting untuk memastikan ciri khas dari kondisi FS, menilai tingkat keparahannya dan menyingkirkan penyebab sistemik atau lokal lainnya yang mungkin memerlukan pemeriksaan laboratorium, radiografi dan pencitraan spesialis lebih lanjut.

Anamnesis. Rasa sakitnya biasa sudah parah, terasa menyebar di sekitar bahu, dengan kualitas rasa terbakar yang dalam. Keluhan bertahan lebih dari satu bulan untuk menyingkirkan penyebab nyeri bahu sementara lainnya. Nyeri pada malam yang intens an mengganggu tidur dan merupakan kunci dalam diagnostik FS (Gbr. 1), seperti gangguan dalam

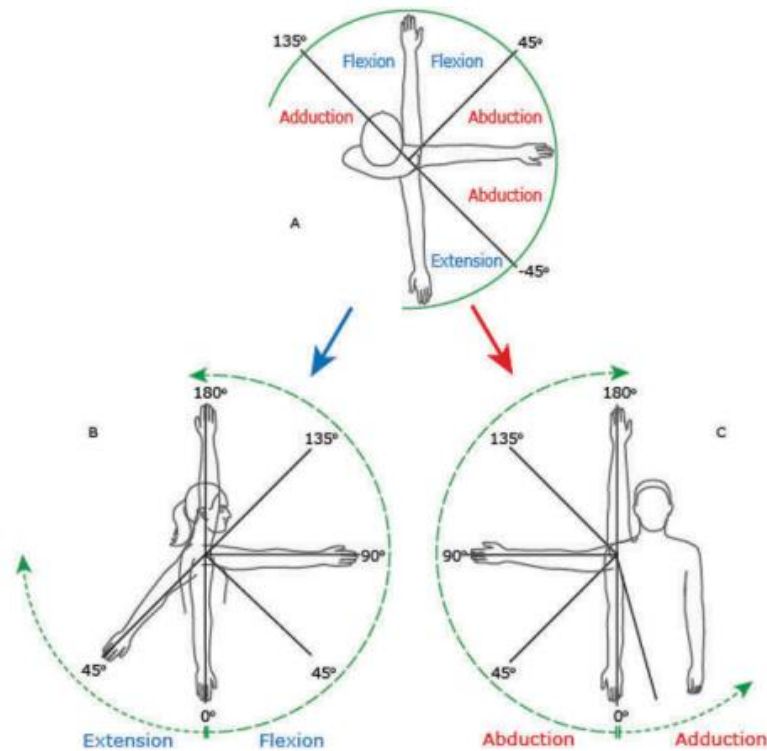
melakukan aktivitas normal sehari-hari (Nicholson, 2003). Nyeri dari sendi *acromioclavicular* sering terjadi, mungkin karena gerakan sendi *glenohumeral* yang terbatas meningkatkan stres pada sendi ini. *Frozen shoulder* primer secara tradisional dibagi menjadi tiga tahap berturut-turut: 'Freezing' dengan nyeri dan kekakuan akut, 'Frozen' dengan kekakuan yang terus menerus dan rasa sakit yang berkurang dan 'thawing' dengan kembalinya gerakan normal bahu. Namun, tahapan perkembangan yang jelas seringkali sulit untuk ditentukan, atau mungkin tidak ada (Loveday, 2009). Tabel 1 menunjukkan fase FS.

1. Freezing	Gradual onset of pain, diffuse nature, worse at night
2. Frozen	Stiff joint from disuse
3. Thawing	Gradual restoration of movement and function

Tabel 1. Fase pada *Frozen Shoulder*

Pemeriksaan klinis. Diagnosis klinis didasarkan pada mengkonfirmasi pola karakteristik dari pergerakan terbatas *glenohumeral* aktif dan pasif. Biasanya, terdapat kehilangan rotasi eksternal pasif yang nyata dan selektif, baik dengan lengan dalam posisi netral maupun saat abduksi, yang mungkin tidak mencapai 90°. Ada juga beberapa batasan fleksi dan rotasi internal. Karena penilaian nyeri bersifat subyektif dan batasan rotasi eksternal adalah fitur yang obyektif dan konstan, kami menilai tingkat keparahan klinis pada rotasi eksternal (Gbr. 1).

Range of Movement (ROM) yang memadai ke segala arah pada sendi ekstremitas atas diperlukan untuk melakukan semua jenis *Activity Daily Life* (ADL) seperti makan, minum, berpakaian, atau keperluan pribadi lainnya. Gambar 2 memperlihatkan arah ROM pada bahu (Oosterwijk, 2018).



Gambar 4. Arah gerakan bahu. A: Transformasi bidang elevasi/*plate of elevation* (PoE) dalam ekstensi bahu ($PoE \leq -45^\circ$), fleksi ($45^\circ < PoE \leq 135^\circ$), abduksi ($-45^\circ < PoE \leq 45^\circ$) dan adduksi ($PoE > 135^\circ$). B: Sudut ekstensi dan fleksi (tampilan sagital). C: Sudut abduksi dan adduksi (tampilan frontal).

Pola kekakuan membantu menentukan struktur anatomi yang paling terlibat. Kontraktur interval rotator menghasilkan '*stiffness*' pada kapsul *anterosuperior* dan membatasi rotasi eksternal ketika lengan adduksi, sedangkan kontraktur kapsul *anteroinferior* dan *ligamentum glenohumeral*

inferior membatasi rotasi eksternal saat abduksi. Kontraktur kapsular posterior membatasi adduksi dan rotasi internal, dan kontraktur *ekstra-artikular* menghasilkan kekakuan global. Injeksi anestesi lokal *intraartikular* dapat meredakan nyeri, tetapi tetap kehilangan gerakan pasif. Gerakan *skapulotoraks* juga mungkin terbatas, dengan pseudowing sekunder.

Pengecilan kapsul pada bahu dapat terjadi pada kasus yang lebih lama. Adanya pembengkakan atau *eritema* seharusnya menunjukkan kemungkinan infeksi atau tumor. Tes klinis khusus dari tendon biseksual dan tes untuk rotator cuff dan disfungsi sendi *akromioklavikular* harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab sekunder (Robinson, 2012)

Investigasi. Tidak ada tes laboratorium atau penanda radiologi yang dapat dijadikan *Gold Standart* untuk FS. Radiografi konvensional biasanya dilakukan untuk menilai penyebab sindrom FS sekunder, seperti tumor tulang, deposit atau fraktur kalsifikasi akut (jika ada riwayat trauma). Pencitraan spesialis (ultrasound atau *resonansi magnetic Artrografi*) mungkin berguna jika patologi *rotator cuff*, atau diduga adanya fraktur *tuberositas major* yang tersembunyi secara radiologis. Kadar glukosa darah harus diperiksa untuk menyingkirkan DM. Tes hematologis atau biokimia lainnya dapat dilakukan, jika dicurigai adanya kelainan endokrin atau reumatologi.

Table 1. Differential diagnoses of primary frozen shoulder

Differential diagnosis	Signs and symptoms
Calcific tendonitis*	Painful arc; characteristic radiological appearances
Rotator cuff tears*	Selective pattern of rotator cuff weakness on testing
Rotator cuff impingement	Positive impingement signs on testing
Glenohumeral arthritis*	Generalised pain and crepitus on movement of glenohumeral joint
Acromioclavicular arthritis*	Localised tenderness and restricted cross-body adduction
Cervical spine pathology	Neck stiffness; upper limb neurology
Glenohumeral instability	Recurrent dislocation; apprehension
Proximal humeral fracture*	History of trauma; localised tenderness and bruising
Tumour/infection	Red flags of fever, weight loss, other systemic signs
Parsonage-Turner syndrome	Sudden pain; marked muscle weakness and wasting

* indicates conditions that often have a concomitant element of secondary frozen shoulder

Tabel 2. Differential Diagnosis *Frozen Shoulder*

Diagnosa Banding. Rotasi eksternal dikaitkan dengan hanya dua patologi bahu lainnya yang sering ditemui: '*locked posterior dislocation*' dan *osteoarthritis* (OA). Keduanya dapat disingkirkan dengan pemeriksaan radiografi konvensional. Gambaran FS biasanya ditemukan pada pasien dengan tendonitis kalsifikasi, fraktur *humerus* proksimal (terutama pada tuberositas besar), robekan pada *rotator cuff* dan OA dini pada sendi *glenohumeral* (Tabel 2). Patologi ini biasanya dapat dideteksi menggunakan radiografi konvensional dan pemeriksaan ultrasonografi. Akan sulit untuk menentukan apakah gambaran klinis disebabkan oleh kondisi primer, atau FS sekunder. Penyebab sekunder lainnya jarang terjadi, tetapi indikator seperti penurunan berat badan, gangguan sistemik, pembengkakan bahu dan nyeri tulang meningkatkan kemungkinan infeksi atau tumor, dan investigasi yang cepat.

6. Pengobatan

Tujuan dari pengobatan FS adalah mengembalikan fungsi persendian bahu dan mengurangi rasa sakit (Hai Le, 2017).

a. Terapi *non-Operatif*

Terapi Fisik. Untuk pasien fase awal FS, terapi fisik adalah penanganan awal pada FS. Secara umum, terapi fisik adalah terapi yang dikombinasikan dengan modalitas terapi lainnya. Pada penelitian Dierecks dan Stevens (2004) melaporkan hanya 63% pasien dengan terapi fisik yang intens (*high-grade*) menunjukkan perbaikan pada fungsi bahu dibandingkan pada penggunaan pendulum yang dikombinasikan dengan '*gentle exercise*' (*low-grade*) 90% pasien mengalami perbaikan setelah 2 tahun penganan. Pada penelitian lainnya, Vermeulen menunjukkan tidak adanya perbedaan antara '*gentel exercise*' dan *aggressive exercise* (Green 2003). Beberapa klinikan merekomendasikan terapi fisik dilakukan apabila pasien telah melewati fase I dari FS. (Hai le, 2017)

Terapi farmakologis, termasuk di dalamnya *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDS) dan sistemik atau intra-articular kortikosteroid, memberikan hasil pada manajemen gejala FS dan sebagai modalitas tambahan pada terapi fisik. Ekspresi COX-1 dan COX-2 terlihat meningkat pada capsular dan '*bursal tissue*' pada pasien FS. Agen NSAID ini menargetkan sunovitis yang menjadi sumber dari nyeri. Manajemen nyeri merupakan kunci dari terapi fisik untuk meningkatkan kualitas ROM. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDS) telah direkomendasikan secara luas dalam penanganan jangka pendek pada manajemen nyeri selama fase awal inflamasi dari FS (Hai lee, 2017).

b. Terapi Operatif

Pilihan bedah untuk pengobatan *frozen shoulder* umumnya diberikan untuk pasien dengan gejala persisten yang refrakter terhadap penanganan secara konservatif. Pilihan ini termasuk *Management Under Anesthesia (MUA)* dan '*Arthroscopic*' atau '*open capsulotomy*' (Hai Lee, 2017)

B. PROLOTERAPI

1. Definisi

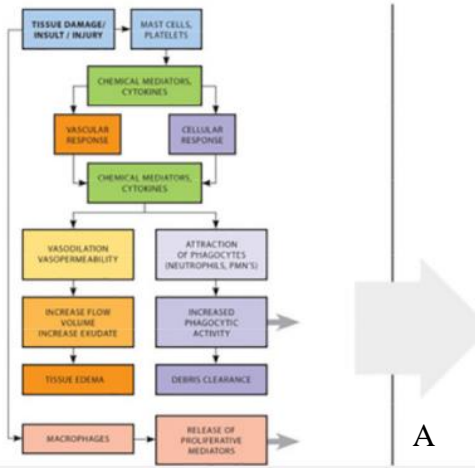
Proloterapi banyak digunakan untuk kasus-kasus muskuloskeletal yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Istilah proloterapi berasal dari bahasa asing yakni *Proliferasion Therapy* yang juga dikenal dengan nama *Regenerative Injection Therapy (RIT)* atau *Sclerotherapy* (Trescot, 2016). Proloterapi adalah suatu teknik injeksi dengan menggunakan senyawa tertentu ke dalam ruang artikular, ligamen, dan/atau tendon. Senyawa atau injektan yang paling sering digunakan dalam metode ini adalah hiperosmolar dekstrosa, *morrhuate sodium*, serta *Phenol-glycerine-glucose* (Distel, 2011). 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 lihat pada pasien dengan penyakit gangguan otot dan tulang, terutama kasus *low back pain (LBP)*, OA, serta *tendinopati (Achilles ruptur, epicondylosis, plantar fasciitis)* (Rabago, 2010).

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 (dekstrosa, *P2G*, *morrhuate sodium*) diinjeksikan ke ruang artikular, tendon, atau ligamen maka senyawa tersebut akan berperan sebagai benda asing dalam tubuh. Pada umumnya, saat benda asing menginvasi jaringan, maka tubuh akan merespon dengan proses inflamasi (Rabago, 2010). Beberapa penelitian terakhir menunjukkan keefektifan penggunaan dekstrosa 10% sebagai senyawa proloterapi untuk kasus *lateral epicondylitis*, LBP, serta OA genu. Pemberian senyawa dekstrosa dengan konsentrasi melebihi 10% akan menginduksi respon inflamasi jaringan seketika (Yoshii, 2014). Pada beberapa penggunaan, konsentrasi dextrose yang sering digunakan adalah 12,5%-25% (Distel, 2011). Dextrose dianggap sebagai proliferasi yang ideal karena mengandung komposisi larut air, kandungan normal kimia darah, dan aman diinjeksikan di berbagai region tubuh dan dalam kuantitas yang banyak (Hauser, 2016).

Inflammatory Cascade.

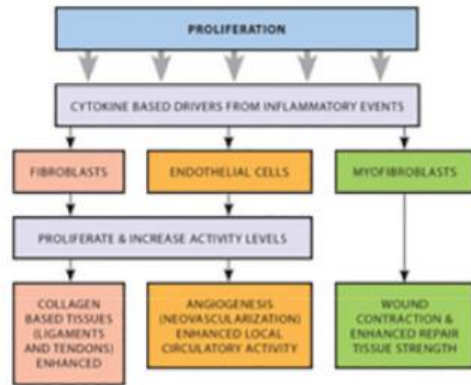
After tissue damage by injury, the body attempts to heal the area by mediating this cascade. When the body is unable to heal itself, which is often the case when avascular (no or little blood supply) tissues such as ligaments, tendons, cartilage and fibrocartilage (meniscus and labrum) are injured, Prolotherapy is utilized to stimulate healing.



A

Proliferation Cascade.

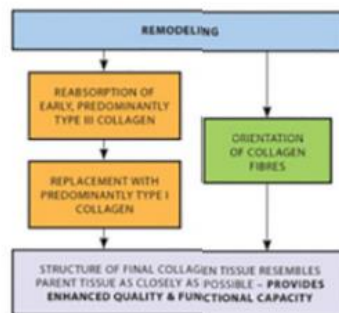
Prolotherapy stimulates healing via inflammation. After Prolotherapy solutions are injected into the injury site, a cellular reaction takes place in which various cells including fibroblasts, endothelial cells and myofibroblasts form new blood vessels and ultimately lay down collagen which enhances tissue repair and strength.



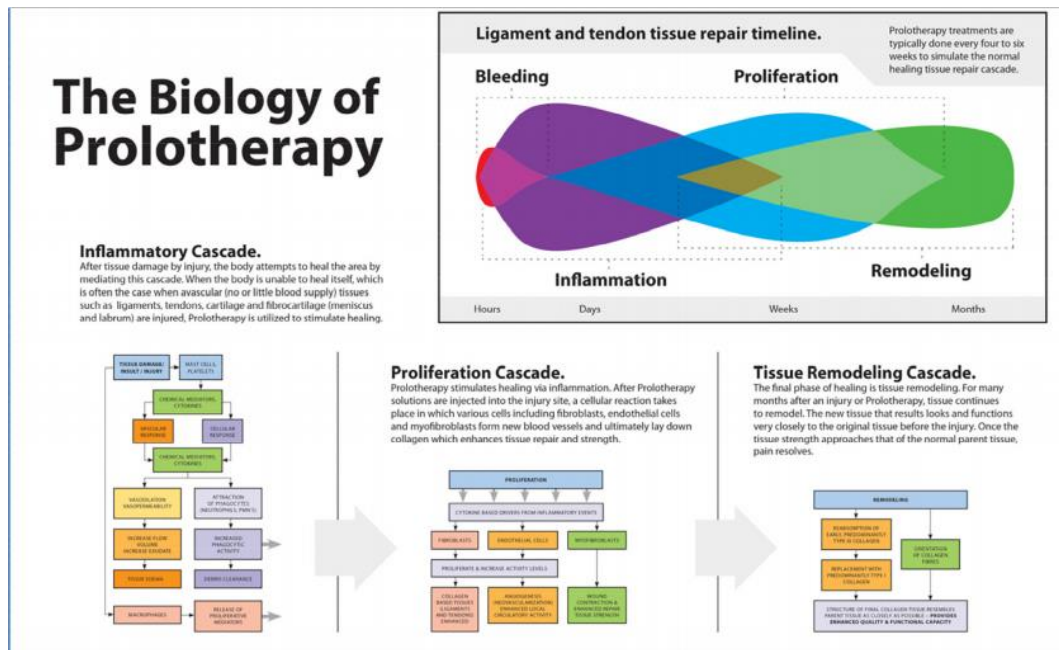
B

Tissue Remodeling Cascade.

The final phase of healing is tissue remodeling. For many months after an injury or Prolotherapy, tissue continues to remodel. The new tissue that results looks and functions very closely to the original tissue before the injury. Once the tissue strength approaches that of the normal parent tissue, pain resolves.



C



Gambar 5. Biomolekular proloterapi. Proloterapi menginduksi tiga tahap penyembuhan dan pemulihan: inflamasi, proliferasi, dan remodelling jaringan (Hauser, 2016).

Proloterapi berperan dalam dehidrasi sell pada region yang diinjeksikan, kemudian mengakibatkan local trauma pada jaringan dimana menginduksi granulosit dan makrofag serta faktor-faktor penyembuhan lainnya (Hauser, 2016). Gambar 2 menunjukkan proses yang diinduksi oleh proloterapi dari proses inflamasi, proliferasi hingga remodeling. Proloterapi 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, 2014).

Tetapi teori yang mendukung metode ini adalah agen prolifera yang diinjeksikan memicu proses penyembuhan alami tubuh dengan menginduksi kaskade inflamasi lokal dan memicu pelepasan *growth*

factors dan deposit kolagen. Yang akhirnya sitokin yang telah terinduksi pada daerah penyuntikan akan memediasi kemomodulasi menyebabkan proliferasi dan penguatan jaringan yang baru, menstabilkan persendian, dan mengurangi rasa nyeri serta disfungsi sendi (Hauser, 2016).

Proloterapi terkhususnya injeksi dekstrosa hipertonis dapat mengaktifkan jalur sinyal *Protein Kinase C (PKC) α -p38* sehingga memodulasi sel molekul adhesive seperti integrin dan N-cadherin yang memicu *chondrogenesis* serta produksi jaringan matriks ekstraseluler (Matta 2014). *Protein Kinase C (PKC)* memiliki beberapa isoform, tidak semuanya berperan dalam kondrogenesis. *Protein Kinase C (PKC) α* merupakan salah satu isoform yang berperan dalam proliferasi kondrosit (Wu, 2018).

3. Indikasi

Indikasi pemberian proloterapi antara lain sebagai berikut: (Tresco, 2016)

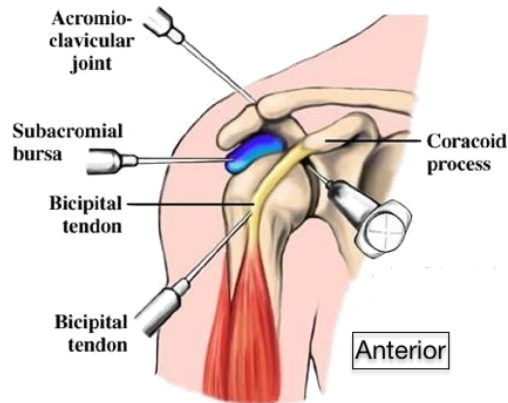
- Osteoarthritis (sendi kecil maupun besar)
- Instabilitas ligamen
- *Tennis elbow*
- Disfungsi *temporomandibular joint*
- *Rotator cuff disease*
- Nyeri tulang belakang
- *Whiplash injury*

- *Failed back syndrome*
- Penyakit *Osgood-Schlatter*
- Nyeri atau disfungsi sendi *sacroiliac*
- *Pelvic girdle dysfunction*
- Coccydinia
- Robekan meniskus
- *Posttraumatic groin pain*
- *Ligamen cruciatum anterior*
- *Achilles tendinopati*
- *Plantar fascitis*

4. Kontraindikasi

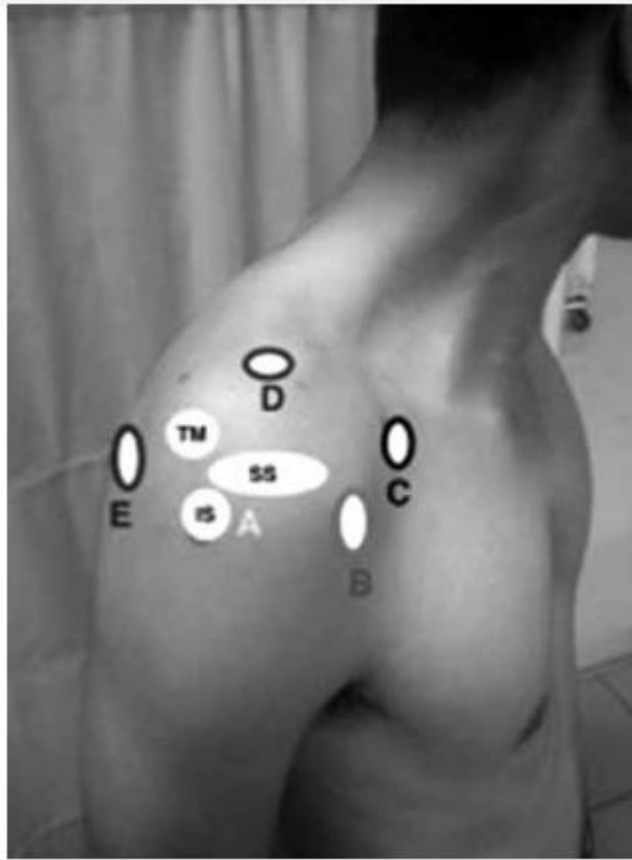
Tidak semua pasien dapat diberikan proloterapi, ada beberapa kontraindikasi pemberian proloterapi. Kontraindikasi absolut pemberian proloterapi antara lain infeksi akut seperti selulitis, abses lokal, artritis septik, ruptur komplis tendon atau ligamen, dislokasi yang tidak tereduksi, spondilolistesis berat, serta alergi terhadap zat yang digunakan dalam proloterapi. Adapun kontraindikasi relatif proloterapi antara lain gout artritis akut, fraktur akut, adanya penyakit penyerta yang dapat menghambat proses penyembuhan (seperti malnutrisi, imunodefisiensi, DM, kanker, dll), dan penggunaan kortikosteroid sistemik atau NSAID sebaiknya dihentikan 48-72 jam sebelum terapi (Distel, 2011).

5. Teknik Injeksi



Gambar 6 : Titik injeksi secara anatomis

Sesi proloterapi dilakukan dengan posisi duduk dan tegak. Bahu yang diinjeksi diposisikan pada rotasi internal dan posisi hiperekstensi, lengan diposisikan sedikit di belakang punggung, dan siku ditekuk. Suntikan dilakukan dalam kondisi aseptik pada titik-titik sendi bahu yang akan dilakukan injeksi. Jarum ukuran 27 digunakan untuk injeksi. injeksi ini berdasarkan titik-titik yang dilakukan oleh akpancar seperti gambar di bawah ini Lima titik injeksi digunakan (Gambar 5).



Gambar 7 : Titik injeksi. (A) *Tuberkulum majus*. (B) *Tuberkulum minus*. (C) *Korakoid*. (D) *Tuberkulum supraglenoid*. (E) *Bursae subakromial*. SS: *Supraspinatus*; IS: *Infraspinatus*; TM: *Teres minor*.

Teknik injeksi ini bisa dilakukan pada *tuberkulum majus*, *prosesus korakoid*, *tuberkulum minus*, *tuberkel supraglenoid* dan *bursae subakromial* (Akpancar, 2019).

C. **MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)**

1. Definisi

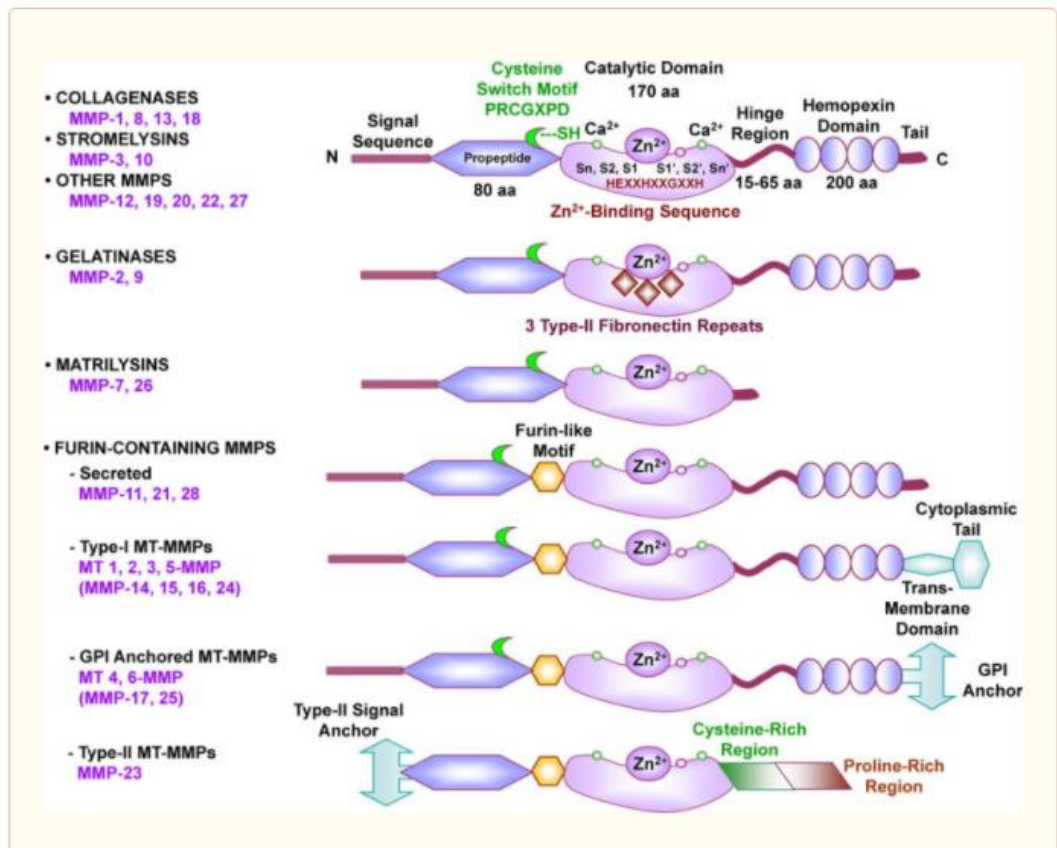
Matrix metalloproteinase (MMPs) adalah *zinc-dependent endopeptidase* yang dikenal karena kemampuannya membelah kandungan matrix ekstraseluler dan protein non matrix. MMPs merupakan enzim yang homogen dengan struktur enzim dan

tergantung pada lokasi matrix yang ditempatinya. Kebanyakan sel menyintetis dan mensekresikan MMPs ke dalam matrix ekstraseluler. Sel inflamasi seperti *neutrophil kolagenase* dan *B-gelatinase* menyimpan senyawa ini (Mandal, 2003).

Secara molekuler dan modulasi genetik dari ekspresi MMPs dalam tubuh menunjukkan perubahan yang beragam bergantung pada penyakit yang memidiastinya (Mandal, 2003).

2. Fungsi

Fungsi MMPs pada tubuh manusia umumnya diatur oleh sel tubuh dengan tiga macam cara: (i) menginisiasi transkripsi dari *growth factor* yang berespon pada gen MMPs seperti *collagenase*, *stromelysin-1* (SL-1), 92 kDa *gelatinase* dan *Putative Metalloproteinase* (PUMP-1) oleh *fibroblast*, sel endotel, makrofag dan keratinosit; (ii) mengekspresikan komponen MMPs yang tidak berespon pada *growth factor* dan sitokin seperti 72 kDa *Gelatinase* pada sebagian besar sel; (iii) memicu pelepasan *pre-packaged* MMP dari tempat penyimpanannya (PMN-CL, 92kDa *gelatinase* pada PMN leukosit) (Mandal, 2003).



Gambar 8. sub tipe dan struktur *Matrix metalloproteinase*

Seluruh jalur perubahan biologis tersebut terjadi secara normal selama kehamilan, penyembuhan luka, *epitel remodeling*, *cellular fibrinolytic activity*, angiogenesis, *tissue repair*. *Matrix metalloproteinase* juga diexpresikan pada keadaan patologis seperti penyakit vascular (hipertensi, *preeklamsi*, *atherosclerosis*, inflamasi vaskular, CAD), Penyakit paru (*asthma*, *Acute respiratory Distress Syndrome*, *Chronic Obstructive Pulmonary disease*), kanker dsb (Wang xi, 2018).

Matrix metalloproteinase (MMP-1) dan MMP-2 dalam beberapa literatur digunakan sebagai salah satu penilaian progresifitas FS (Lubis, 2013)

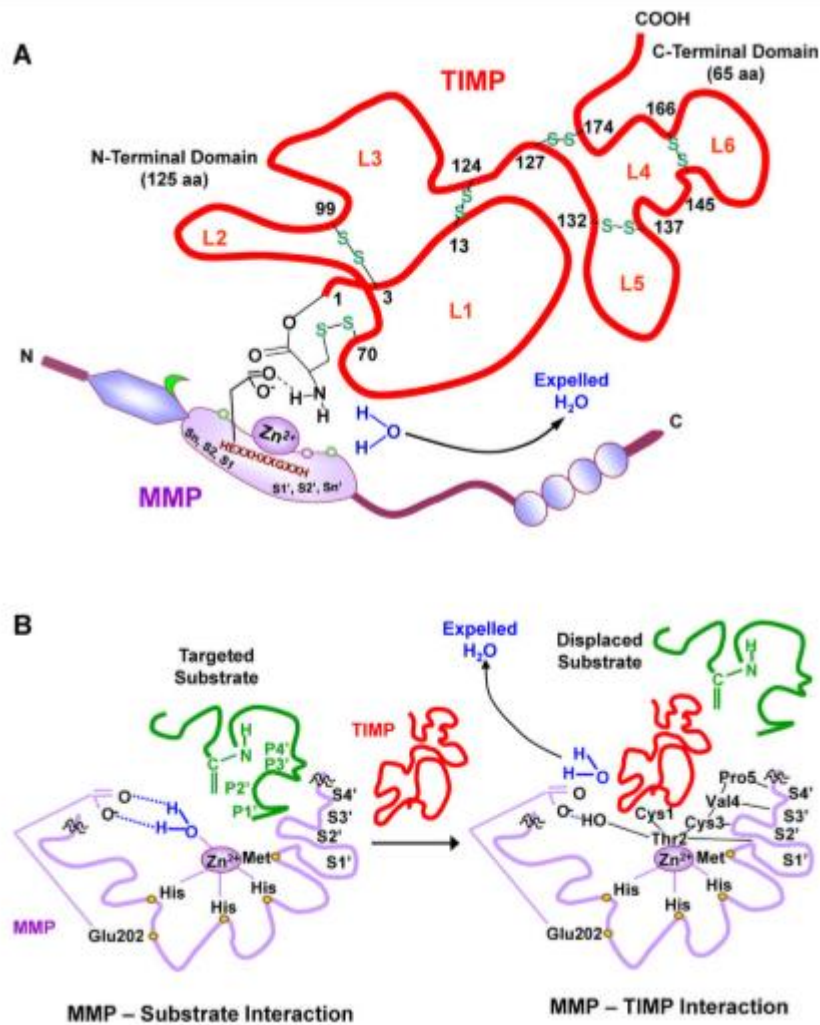
Matrix metalloproteinase (MMP)s dan *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* (TIMP)s mengatur remodeling matriks ekstraseluler yang diproduksi oleh *fibroblast*. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hutchinson et al tahun 2018 disebutkan bahwa MMPs dan TIMPs mungkin terkait dengan patogenesis FS dan kontraktur *Dupuytren*. Dari penelitian tersebut dibuat postulat bahwa progresifitas FS yang disebabkan oleh penurunan rasio MMP:TIMP (Cho, 2018)

D. TISSUE INHIBITOR METALLOPROTEINASE (TIMP)

1. Definisi

Tissue Inhibitor Metalloproteinase (TIMP) adalah hasil ketidakseimbangan aktivitas yang terjadi dalam degradasi matrix ekstraseluler. TIMP secara umum dianggap sebagai *disease-protective molecules*, terutama dalam metastasis, aspek yang paling fatal dalam perjalanan suatu kanker. Namun beberapa penelitian saat ini menemukan bahwa TIMP memiliki peran yang lebih kompleks daripada sekedar *cancer-protector* (Eckfeld, 2019). *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* mempunyai kemampuan untuk menekan ekspresi dari MMP dan menjadi salah satu indikator perbaikan FS. Rasio

MMP/TIMP sepuluh kali lebih rendah pada pasien FS dibandingkan kontrol yang sehat.



Gambar 9. Subtipe dan struktur *Tissue Inhibitor Metalloproteinase*

Pada gambar 7, (A) TIMP adalah ~190 protein aa, dengan domain terminal-N (loop L1, L2, dan L3) dan domain terminal-C (loop L4, L5 dan L6), yang melipat secara independen sebagai hasil dari 6 ikatan disulfida antara 12 residu Cys tertentu. N-terminal Cys1-Thr-Cys-Val4 dan Glu67-Ser-ValCys70 terhubung melalui ikatan disulfida antara

Cys1 dan Cys70 dan penting untuk penghambatan MMP, karena mereka memasuki situs aktif MMP dan secara bidentate mengkhelat MMP Zn²⁺. Oksigen karbonil dan nitrogen -amino dalam TIMP Cys1 berkoordinasi dengan MMP Zn²⁺, yang terlokalisasi dalam molekul MMP melalui 3 histidin dalam motif HEXXHXXGXXH. Gugus -amino TIMP kemudian mengeluarkan H₂O yang terikat Zn²⁺ dengan mengikat situs pengikatan MMP H₂O dan membentuk ikatan hidrogen dengan oksigen karboksilat dari MMP Glu202 yang terkonservasi (E dalam urutan HEXXHXXGXXH). (B) Rantai samping TIMP Thr2 memasuki saku MMP S1 dengan cara yang mirip dengan substituen substrat P1. Gugus Thr2 –OH juga dapat berinteraksi dengan Glu202, yang selanjutnya berkontribusi untuk mengeluarkan H₂O yang terikat Zn²⁺ dan mencegah degradasi substrat. TIMP Cys3, Val4 dan Pro5 juga berinteraksi dengan kantong MMP S2', S3', dan S4' dengan cara seperti P2', P3', dan P4', yang selanjutnya mencegah pengikatan substrat (Wang xi, 2018).

2. Fungsi

Tissue Inhibitor Metalloproteinase tersebar secara luas di banyak jaringan dan organ tubuh. Perubahan level MMP atau TIMP dapat mengubah rasio MMP/TIMP dan menyebabkan perubahan dalam aktivitas MMP. Penghambatan MMP oleh TIMPs akan menurunkan degradasi protein ECM. Proteinase serum seperti neutrofil elastase dapat menonaktifkan TIMP, menurunkan efek MMP dari penghambatan

oleh TIMP, dan pada gilirannya mendukung pemecahan protein ECM (Wang xi, 2018).

E. PERAN BIOMARKER MMP dan TIMP

Patomekanisme dari FS belum dipahami secara keseluruhan, tetapi beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat beberapa protein dalam matrix ekstraseluler dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam penyakit ini seperti ekspresi MMP dan TIMP dapat dimodulasi oleh berbagai *growth-factor* dan sitokin seperti TGF- β 1 dan IL-1 β (Lubis, 2013). Beberapa penelitian menunjukkan peran spesifik dari MMP dan TIMP pada penyakit fibrotik. Pada penelitian yang dilakukan Brown dan kawan-kawan melaporkan ekspresi MMP-1 turun pada kultur *fibroblast* pada pasien FS, sedang TIMP-1 merupakan protein spesifik penghambat MMP-1 (Lubis, 2013). Ekspresi MMP dan TIMP sedikit berbeda dari sitokin pro-inflamasi, protein tersebut diekspresikan pada jaringan ikat seperti, tendon, kartilago dan ligamen pada jaringan sendi. Ekspresi MMP dan TIMP dapat dimodulasi oleh berbagai *growth-factor* dan sitokin seperti TGF- β 1 dan IL-1 β (Lubis, 2013). Serum level diukur melalui ELISA dimana didapatkan baseline MMP-1 dan MMP-2 lebih rendah dari pada TIMP-1 dan TIMP-2 pada grup FS dibandingkan kontrol. TGF- β 1 memainkan peranan penting dalam proses fibrosis sebagaimana juga memiliki fungsi mempercepat pertumbuhan dan diferensiasi sel, sintesis kolagen dan sekresi

fibronectin dan TIMP. TGF- β 1 bertanggung jawab terhadap percepatan fibrosis yang dapat memperparah kekakuan sendi (Kim, 2013).

Pada penelitian yang dilaporkan oleh Brown et al, ekspresi serum MMP-1 menurun pada kultur *fibroblast* pada pasien frozen shoulder. Sedangkan pada ekspresi serum MMP-14 yang merupakan salah satu faktor aktivator dari MMP-2 hanya terdeteksi pada 50% kontrol. Akan tetapi ekspresi serum MMP-1 dan MMP-2 tetap dijadikan parameter pada pasien Frozen Shoulder (Lubis, 2013).

Tissue Inhibitor Metalloproteinase merupakan inhibitor spesifik dan regulator aktivitas MMP, perubahan serum TIMP mempengaruhi kadar MMP dan keseimbangan rasio MMP/TIMP. Ditemukan perbandingan kadar MMP-1 dan MMP-2 lebih rendah 10 kali ketimbang TIMP-1 dan TIMP-2 pada kelompok pasien FS dan kelompok kontrol (Lubis, 2013).

Kisaran normal konsentrasi protein MMP dan TIMP dalam serum dan plasma adalah sebagai berikut: 2,2–22,9 ng/ml untuk MMP-1, 367–770 ng/ml untuk MMP-2, 15–72 ng/ml untuk MMP-3, 12–71 ng/ml untuk MMP-9, 108–223 ng/ml untuk TIMP-1, dan 26–110 ng/ml untuk TIMP-2 (Masuhara K, 2002)

F. NORMAL SALINE

Normal saline adalah pondasi cairan intravena yang umum digunakan dalam klinis. *Normal saline* adalah cairan kristaloid yang diberikan melalui larutan intravena. Penggunaannya mencakup

populasi dewasa dan anak-anak sebagai sumber rehidrasi dan elektrolit. Terdapat beberapa konsentrasi; secara khusus terdapat dua 0,9% dan 0,45% (Chang R, 2016).

Berikut ini adalah indikasi utama untuk penggunaan infus *normal saline* yang telah disetujui oleh FDA:

Penggantian cairan ekstraseluler (mis., dehidrasi, hipovolemia, perdarahan, sepsis). Pengobatan alkalosis metabolik dengan adanya kehilangan cairan depleksi natrium ringan. Selain itu, *normal saline* digunakan sebagai cairan utama untuk berbagai prosedur (misalnya, prosedur hemodialisis) dan untuk memulai dan menghentikan transfusi darah. Indikasi untuk infus natrium klorida juga termasuk berbagai kegiatan farmasi dan pengencer untuk infus obat addiktif yang kompatibel (Epstein EM, 2021).

Normal saline 0,9%: Konsentrasi isotonik natrium klorida paling cocok untuk penggantian kehilangan klorida parenteral yang melebihi atau sama dengan kehilangan natrium. Dalam setiap 100 mL 0,9% natrium klorida Injeksi USP, ada 15,4 mEq ion natrium dan 15,4 mEq ion klorida. Selain itu, osmolaritasnya adalah 308 mOsmol/liter dan kisaran pH 4,5 hingga 7 (Chang R, 2016).

Normal saline 0,45%: Konsentrasi natrium klorida yang hipotonik. Konsentrasi hipotonik natrium klorida (0,45%) paling baik untuk cairan pemeliharaan parenteral daripada pengisian volume intravaskular yang agresif. Dalam setiap 100 mL 0,45% natrium klorida Injeksi USP, ada

7,7 mEq ion natrium dan 7,7 mEq ion klorida. Osmolaritasnya adalah 154 mOsmol/liter dan kisaran pH yang mirip dengan konsentrasi 0,9% (Epstein EM, 2021).

Menurut definisi, *normal saline* adalah larutan elektrolit dan molekul hidrofilik lainnya. Indikasi utama penggunaan cairan kristaloid pada manusia adalah karena sifatnya yang isotonik jika dibandingkan dengan plasma serum. Dibandingkan dengan jenis cairan lain (misalnya, hipertonik, hipotonik), *normal saline* lebih sedikit efek osmotik. *Normal saline* mengandung elektrolit (ion natrium dan klorida) yang terdisosiasi dalam larutan (Chang R, 2016).

Ion natrium adalah elektrolit utama cairan ekstraseluler, integral dalam distribusi cairan dan elektrolit lainnya. Ion penting lainnya adalah klorida, yang berperan sebagai zat penyangga di dalam paru-paru dan jaringan. Di sini klorida membantu memfasilitasi pengikatan antara oksigen dan karbon dioksida ke hemoglobin. Ion-ion ini terutama di bawah regulasi ginjal, yang mengontrol homeostasis dengan penyerapan atau ekskresi dalam tubulus.

Selain itu, air memainkan peran yang sama pentingnya. Air adalah bahan yang diperlukan tubuh dan terdiri lebih dari dua pertiga dari total berat badan. Demikian pula, keseimbangan air terutama di bawah kendali paru-paru dan ginjal. Distribusi air terutama tergantung pada konsentrasi elektrolit ini dalam berbagai kompartemen. Dalam kompartemen ini, natrium memainkan peran penting dalam

mempertahankan konsentrasi homeostatis dan distribusi air. Salin normal berfungsi untuk memperluas volume intravaskular tanpa mengganggu konsentrasi ion atau menyebabkan perpindahan cairan yang besar antara ruang intraseluler, intravaskular, dan interstisial (Epstein EM, 2021).

Injeksi Intraartikular dengan menggunakan *normal saline* seringkali digunakan sebagai pembanding pada penelitian intervensi pada OA dan secara statistik saline efektif sebagai *pain relief* dalam periode singkat (< 3 bulan) maupun periode yang lama (6-12 bulan) (Altman, 2016).

Intervensi terapeutik tanpa bahan aktif biologis, termasuk di antaranya irigasi sendi dengan natrium klorida, Ringer, atau Ringer Laktat, serta prosedur artroskopi eksplorasi yang melibatkan pembilasan sendi secara menyeluruh terbukti efektif mengurangi nyeri pada pasien osteoarthritis atau pasien trauma (Altman, 2016).

Mekanisme fisiologis yang memberikan efek *antinociceptif* masih belum dipahami dengan jelas dan belum memiliki dasar ilmiah yang dapat menjelaskan efek tersebut. Terdapat postulat bahwa pembilasan ekstensif melalui lavage cairan mampu menghilangkan molekul pemberi sinyal nyeri atau mediasi nyeri aktif yang ada di ruang sendi intraartikuler, dan teknik ini juga dapat mengekstrak proteoglikan dan meng-agregasi kompartemen matriks tulang rawan superfisial,

sehingga secara singkat dapat menginduksi perbaikan sel, dan menginduksi respon anti-inflamasi (Altman, 2016).

G. OUTCOME FUNGSIONAL PADA FROZEN SHOULDER

Penilaian *outcome* fungsional pada FS dapat dilakukan beberapa pengukuran secara kumulatif untuk menilai kualitas dari progresifitas perbaikan fungsional (Cadogan, 2016). *Health Related quality of Life* (HRQoL) seorang pasien diukur untuk mengetahui efek dari suatu penyakit muskuloskeletal maupun intervensi tindakan yang dilakukan pada pasien (Wulie, 2014). Begitupun dengan penilaian HRQoL pada bahu hanya dapat menilai pada beberapa kasus saja dan tidak dapat dilakukan pada pasien yang mengalami keterbatasan (Wylie, 2014). Penilaian umum yang biasa digunakan pada *outcome* fungsional bahu adalah *The Constant Murley Score* (CMS), *The University of California Los Angeles Shoulder Score* (UCLA), *Disability of the Arm, Shoulder and Hand* (DASH), *American Shoulder and Elbow Surgeons* (ASES), *Simple Shoulder Test* (SST), *Pennsylvania Shoulder Score* (PSS) dan *Shoulder Pain and Disability Index* (SPADI). Parameter di atas telah banyak digunakan, dikatakan dapat mengukur *outcome* fungsional beberapa patologi kelainan bahu seperti instabilitas dan rotator cuff tetapi dalam reabilitas dan validitasnya masih kurang dibandingkan parameter lainnya seperti DASH maupun ASES (Wylie, 2014).

ASES sendiri telah banyak digunakan oleh ahli orthopedi di Amerika Serikat sebagai standar pengukuran *outcome* fungsional lengan dan bahu. Parameter ASES telah diukur realibilitas dan validitas serta responsive pengukurannya dengan berbagai gangguan pada bahu seperti, *rotator cuff disease*, *glenohumeral disease*, *shoulder instability*, dan *shoulder arthroplasty*. Akan tetapi penilaian ASES digabungkan dengan penilaian VAS pada saat pengukurannya sehingga membuat parameter ASES lebih sulit dilakukan dibandingkan parameter lainnya (Wylie, 2014).

Disability of the Arm, Shoulder and Hand score digunakan sebagai parameter untuk mengukur fungsi bahu, siku, pergelangan tangan, dan tangan dalam satu penilaian gabungan. Parameter ini tidak membedakan antara ekstremitas yang memiliki masalah dan yang tidak. Dimana sangat berguna untuk menilai kondisi poliartikular, dan juga sebagai pengukuran perbaikan gejala dan fungsi dari seluruh sendi di ekstremitas. Beberapa Skor DASH juga menanyakan tentang fungsi motorik halus tangan (Shakya, 2018). Penilaian ini membuat skala lebih dapat digeneralisasi, tetapi juga bisa dianggap sebagai kelemahan dari parameter Skor DASH itu sendiri. Kemudahan yang dimiliki oleh Skor DASH dalam melakukan penilaian *outcome* secara keseluruhan telah dibuktikan pada beberapa penelitian sebelumnya sehingga telah dipakai dan tervalidasi di lebih dari 15 negara di dunia, termasuk Indonesia (Wylie, 2014).

Nilai skala nyeri dan luas gerak sendi (ROM) juga berperan dalam menilai *functional outcome* pada pasien dengan *Frozen Shoulder*.

Terdapat beberapa pengukuran yang digunakan untuk menilai intensitas nyeri seperti Numerical Rating Score (NRS), Verbal Rating Score (VRS), Visual Analogue Score (VAS). Penelitian ini menggunakan skala pengukuran NRS dalam mengukur intensitas nyeri pasien selama intervensi. Dalam konsensus *Paliative care* merekomendasikan menggunakan NRS dalam pengukuran intensitas nyeri berupa pengukuran dari skala 0-10 melalui verbal pasien (Hjermstad, M. J.2011).

Normal ROM bahu yang diklasifikasikan oleh *American Academi of Orthopedic Surgeons* (AAOS) untuk fleksi dan abduksi hingga 150 ° hingga 180°, ROM adduksi 50° hingga 75°, esktensi 50 ° hingga 60 ° , internal rotasi 60-100°, dan eksternal rotasi 80 hingga 90° (“Shoulder Range of Motion”. *Orthofixar*, www. <https://orthofixar.com/special-test/shoulder-range-of-motion/> diakses pada 20 September 2022).