

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CK-MM DAN ANGKA
KEJADIAN MIALGIA PADA PASIEN DENGAN
SINDROM PASCA-COVID-19**



Oleh :

**Aria Adhiatma
NIM. 012115653018**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CK-MM DAN ANGKA
KEJADIAN MIALGIA PADA PASIEN DENGAN
SINDROM PASCA-COVID-19**

Oleh :

**Aria Adhiatma
NIM. 012115653018**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CK-MM DAN ANGKA
KEJADIAN MIALGIA PADA PASIEN DENGAN
SINDROM PASCA-COVID-19**

Untuk memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Kedokteran Klinik pada
Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

**Aria Adhiatma
NIM. 012115653018**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

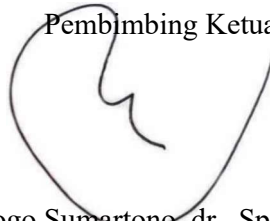
LEMBAR PENGESAHAN

HASIL TESIS INI TELAH DIUJI

PADA 6 OKTOBER 2022

Oleh :

Pembimbing Ketua



Dr. Christrijogo Sumartono, dr., Sp.An., KAR., KIC

NIP. 19600805 201601 6 101

Pembimbing Anggota



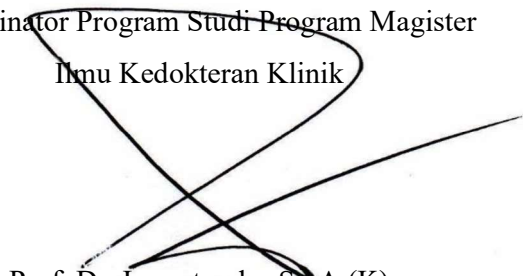
Bambang Pujo Semedi, dr., SpAn.,KIC

NIP. 19730208 200801 1 013

Mengetahui :

Koordinator Program Studi Program Magister

Ilmu Kedokteran Klinik



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)

NIP. 119650227 199003 1 010

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Hasil tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Panitia Penguji:

1. Dr. Hamzah, dr., SpAn., KNA., KIC
2. Dr. Prihatma Kriswidyatomo, dr., SpAn.
3. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes.

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aria Adhiatma
NIM : 012115653018
Tempat, Tanggal Lahir : Blitar, 23 Maret 1990
Program studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga
Judul Karya Akhir : **HUBUNGAN ANTARA KADAR CK-MM
DAN ANGKA KEJADIAN MIALGIA PADA
PASIEN DENGAN SINDROM PASCA-
COVID-19**

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Penelitian saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain.

Dalam penelitian ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 19 September 2022

Hormat penulis,



Aria Adhiatma
NIM. 012115653018

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Tuhan atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menempuh Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Universitas Airlangga serta dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menempuh Pendidikan di Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
2. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Pendidikan Spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
3. Dr. Christrijogo Soemartono Waloejo, dr., SpAn., KAR., KIC. dan Bambang Pujo Semedi, dr., SpAn.,KIC yang telah membimbing saya dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan penelitian ini.
4. Dr. Hamzah, dr., SpAn., KNA., KIC; Dr. Prihatma Kriswidyatomo, dr., SpAn; Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes. selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan penelitian ini.

5. Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An., KIC selaku Ketua Departemen Program Studi PPDS Anesthesiologi dan Terapi Intensif FK Unair / RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di bidang Anesthesiologi dan Terapi Intensif serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
6. Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister FK Unair yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan
7. Raden Argarini, dr., M.Kes., Ph.D selaku staf pengajar Departemen Faal FK Unair yang telah membimbing dalam proses penelitian di Departemen Faal FK Unair.
8. Seluruh staf pengajar di Departemen Anesthesiologi dan Terapi Intensif FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bidang Anesthesiologi dan Terapi Intensif.
9. Seluruh rekan sejawat PPDS Anesthesiologi dan Terapi Intensif FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
10. Yang sangat saya cintai keluarga saya, ayahanda Victor Utama Tanuwijaya, ibunda Gwanikarti, kakak saya Kresna Adhiatma dan adik saya Widhi Adhiatma yang senantiasa memberikan dukungan dan doa agar saya diberikan kelancaran dan kemudahan hingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata, peneliti menyadari bahwa penelitian ini masih perlu mendapat koreksi dan masukan untuk kesempurnaan. Oleh karena itu penulis berharap adanya kritik dan saran untuk penyempurnaan penelitian ini. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi kita semua. Amin

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang: Mialgia adalah salah satu gejala pada sindrom pasca-COVID-19. Mialgia yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 diduga terjadi melalui jalur sentral dan perifer. Nyeri yang timbul pascainfeksi virus dapat menyebabkan nyeri neuropatik, nyeri nosiseptif dan nosioplastik. Biomarker CK-MM merupakan biomarker spesifik untuk menandakan adanya kerusakan jaringan muskuloskeletal.

Tujuan: Untuk menganalisis hubungan antara kadar CK-MM dan angka kejadian mialgia pada pasien dengan sindrom pasca-COVID-19

Materi dan Metode: Kami mengamati 84 pasien (46 laki – laki dan 38 perempuan) dan mencatat ada tidaknya keluhan mialgia persisten yang timbul setelah dinyatakan sembuh dari COVID-19. Data diambil pada pasien terkonfirmasi COVID-19 selama 2021. Biomarker CK-MM diperiksa, dan kemudian dihubungkan dengan angka kejadian mialgia persisten pada penyintas COVID-19.

Hasil: Pada penelitian ini 42 pasien (50%) memiliki keluhan mialgia persisten pascainfeksi COVID-19. Terdapat perbedaan yang signifikan dan efek sedang antara kadar CK-MM pada pasien dengan mialgia pasca-COVID-19 dan pasien tanpa mialgia persisten pasca-COVID-19, dengan nilai $p = 0.01$ dan $r = 0.31$. Semua nilai CK-MM pada pasien dengan mialgia dan tanpa mialgia dalam batas normal. Rata – rata nilai CK-MM pada pasien dengan mialgia adalah 32,7 ng/mL, sedangkan pada pasien tanpa mialgia adalah 44,3 ng/mL.

Kesimpulan: Pada pasien pasca-COVID-19, kadar CK-MM pasien dengan mialgia persisten berbeda signifikan dengan kadar CK-MM pada pasien tanpa mialgia persisten meskipun semua dalam batas normal.

Kata kunci: *CK-MM, Mialgia, Sindrom Pasca-COVID-19*

ABSTRACT

Background: *Myalgia is one of the symptoms that persist in post COVID syndrome. It caused by SARS-CoV-2 infection and thought to occur through two pathways, central and peripheral. Pain that occurs after viral infection can cause neuropathic pain, nociceptive pain and nociplastic pain. CK-MM is a specific biomarker to indicate the presence of musculoskeletal tissue damage*

Objective: *To analyze the relationship between CK-MM levels and the incidence of persistent myalgia in patients with post COVID-19 syndrome*

Materials and Methods: *We observed 84 COVID-19 survivors (46 male and 38 female) and the presence or absence of persistent myalgia after COVID-19 infection is noted. Data were collected on confirmed COVID-19 during 2021. CK-MM biomarkers were examined, and then associated with the incidence of persistent myalgia in COVID-19 survivors*

Results: *From 84 participants, 42 patients (50%) had complaints of persistent myalgia after COVID-19. There is a significant difference between CK-MM value of all patients with persistent mialgia and patient without persistent mialgia with $p = 0.01$ and $r = 0.31$. The CK-MM value of all patients is within normal limits. The average of CK-MM from patients with mialgia is 32,7 ng/mL, and patients without mialgia is 44,3 ng/mL*

Conclusion: *There is a significant difference between CK-MM value of all patients with persistent mialgia and patient without persistent mialgia in COVID-19 survivors, although all CK-MM values is within normal limits*

Keywords: *CK-MM, myalgia, post COVID-19 syndrome*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL LUAR	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan umum	2
1.3.2 Tujuan khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Terhadap pasien	3
1.4.2 Terhadap pelayanan kesehatan.....	3
1.4.3 Terhadap ilmu pengetahuan	3
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 4
2.1 Penyakit Coronavirus (COVID-19)	4
2.1.2 Etiologi.....	4
2.1.3 Patofisiologi	6
2.1.4 Manifestasi klinis dan tingkat keparahan.....	11
2.1.5 Diagnosis dan pemeriksaan penunjang	17
2.1.6 Komplikasi dan diagnosis banding	18
2.2 Sindrom Pasca-COVID-19	20
2.2.1 Patogenesis sindrom pasca-COVID-19	21
2.2.2 Mialgia pada sindrom pasca-COVID-19	24
2.2.3 Biomarker CK-MM	25
 BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN...29	
3.1 Kerangka Konseptual.....	29
3.2 Pembahasan Kerangka Konseptual	30
3.3 Hipotesis Penelitian.....	31

BAB IV METODE PENELITIAN	32
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	32
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	32
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	32
4.3.1 Populasi.....	32
4.3.2 Sampel penelitian.....	32
4.4 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	33
4.4.1 Kriteria inklusi	33
4.4.2 Kriteria eksklusi	33
4.5 Variabel Penelitian.....	34
4.6 Instrumen Penelitian.....	34
4.7 Definisi Operasional.....	35
4.8 Cara Pengambilan Data.....	36
4.9 Kerangka Operasional	36
BAB V HASIL PENELITIAN	37
5.1 Data Demografis Pasien Penyintas COVID-19 yang Mengalami Mialgia dan Tidak Mengalami Mialgia.....	37
5.2 Data Riwayat Waktu Terkonfirmasi COVID-19, Lama Infeksi, Suplemen Oksigen yang Diberikan	37
5.3 Data Kejadian Mialgia pada Pasien Penyintas COVID-19, Skala Nyeri dan Frekuensi Nyeri Mialgia dan Lokasi Mialgia	39
5.4 Data Nilai CK-MM	42
5.5 Hubungan Antara Kadar CK-MM dan Mialgia Pasca-COVID-19.....	42
BAB VI PEMBAHASAN.....	44
6.1 Mialgia Persisten pada Sindrom pasca-COVID-19	45
6.2 Hubungan Antara Kadar CK-MM Dan Angka Kejadian Mialgia Pada Pasien Dengan Sindrom Pasca-COVID-19	47
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	50
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	51
7.1 Kesimpulan	51
7.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi Operasional	35
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien dengan Sindrom pasca-COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Tinggi Badan dan Berat Badan.....	37
Tabel 5.2 Sebaran Waktu Pasien Terkonfirmasi COVID-19	38
Tabel 5.3 Durasi Terinfeksi COVID-19 dan Jenis Suplemen Oksigen	38
Tabel 5.4 Gejala Pasca-COVID-19 Lainnya	39
Tabel 5.5 Data Kejadian Mialgia pre, durante, dan pasca-COVID-19	39
Tabel 5.6 Hubungan Antara Kejadian Mialgia Durante COVID-19 dan Pasca-COVID-19	40
Tabel 5.7 Skala Nyeri dan Frekuensi Nyeri pada Mialgia Pasca-COVID-19	41
Tabel 5.8 Lokasi Mialgia	41
Tabel 5.9 Nilai CK-MM Pasien Penyintas COVID-19 yang Mengalami Mialgia dan Tanpa Mialgia	42
Tabel 5.10 Deskripsi Grup CK-MM pada Mialgia dan Non Mialgia	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Coronavirus.....	6
Gambar 2.2 Transmisi Coronavirus	7
Gambar 2.3 Mekanisme Infeksi Covid 19	9
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	29
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 5.1 Distribusi Nilai CK-MM	42

DAFTAR SINGKATAN

2019-nCoV	: <i>2019 Novel Corona Virus</i>
ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ALT	: <i>Alanin Aminotransferase</i>
APC	: <i>Antigen-presenting Cells</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BMI	: <i>Basal Mass Index</i>
CDC	: <i>Central of Disease Control</i>
CK	: <i>Creatnine Kinase</i>
CK-BB	: <i>Brain specific Creatinine Kinase</i>
CK-MB	: <i>Creatinine Kinase Myocardial Band</i>
CK-MM	: <i>Muscle-Specific Creatinine Kinase</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CT-scan	: <i>Computerized Tomography (CT) scan</i>
FiO ₂	: <i>Fraksi Oksigen Inspirasi</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GD2PP	: <i>Gula Darah 2 Jam Post Prandial</i>
HbA _{1c}	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HmPV	: <i>Human metapneumovirus</i>
ICTV	: <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Pernapasan Atas</i>
IV	: <i>Intravena</i>
LED	: <i>Laju endap darah</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MOD	: <i>Multiorgan Disfunction</i>
MOF	: <i>Multiorgan failure</i>
nEV	: <i>Neuronal enriched extra cellular vesicle</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor Kb</i>
PaO ₂	: <i>Tekanan Parsial Oksigen dalam arteri</i>
PK	: <i>Pneumonia Komunitas</i>
PPT	: <i>Plasma prothrombin time</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>

RSV	: <i>Respiratory syncytial virus</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe acute respiratory syndrome corona virus 2</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SpO ₂	: Saturasi Oksigen
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
Th-1	: sel <i>T-helper-1</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
VAP	: <i>Ventilator-Associated Pneumonia</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>