

TESIS

**EFEK *THRESHOLD INSPIRATORY MUSCLE TRAINING*
TERHADAP KADAR TNF- α PADA PASIEN
GAGAL JANTUNG KRONIK
DI RSUD DR SOETOMO
SURABAYA**



Oleh:

Wahyu Sita Wardani
NIM : 011428166305

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

TESIS

**EFEK *THRESHOLD INSPIRATORY MUSCLE TRAINING*
TERHADAP KADAR TNF- α PADA PASIEN
GAGAL JANTUNG KRONIK
DI RSUD DR SOETOMO
SURABAYA**

Oleh:

**Wahyu Sita Wardani
NIM : 011428166305**

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2019

TESIS
EFEK *THRESHOLD INSPIRATORY MUSCLE*
TRAINING
TERHADAP KADAR TNF- α PADA PASIEN
GAGAL JANTUNG KRONIK
DI RSUD DR SOETOMO
SURABAYA

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Wahyu Sita Wardani
NIM : 011428166305

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 19 DESEMBER 2019

Oleh:

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. dr. Hening Laswati P, Sp.KFR(K)
NIP. 19521113 198102 2 002

Pembimbing Kedua



Dr. Imam Subadi, dr., Sp.KFR(K)
NIP. 19610404 198903 1 002

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Program Magister

Ilmu Kedokteran Klinik



Dr. Aditiawarman, dr. Sp. OG(K)
NIP: 19581101 198610 1 002

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Wahyu Sita Wardani, dr

NIM : 011428166305

Program Studi : Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Judul : Efek *Threshold Inspiratory Muscle Training* Terhadap Kadar
TNF- α Pada Pasien Gagal Jantung Kronis Di RSUD Dr
Soetomo Surabaya

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 14 November 2019

PANITIA PENGUJI TESIS :

1. Ketua : Dewi Poerwandari, dr., SpKFR(K)
2. Penguji : Prof. Dr. Hening Laswati P, dr., Sp.KFR(K)
3. Penguji : Dr. Imam Subadi, dr., Sp.KFR(K)
4. Penguji : Dr. Johannes Nugroho Eko P, dr., Sp.JP(K)
5. Penguji : Budiono, dr., M.Kes

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Wahyu Sita Wardani, dr
NIM : 011428166305
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang : Magister

Menyatakan bahwa semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

“EFEK *THRESHOLD INSPIRATORY MUSCLE TRAINING* TERHADAP KADAR TNF- α PADA PASIEN GAGAL JANTUNG KRONIK DI RSUD Dr SOETOMO SURABAYA”

Apabila suatu saat nanti saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yang menyatakan.



Wahyu Sita Wardani, dr

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, segala puji hanya bagi Allah Tuhan semesta alam, atas segala karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis saya mengenai **“Efek *Threshold Inspiratory Muscle Training* Terhadap Kadar TNF- α Pada Pasien Gagal Jantung Kronis Di RSUD Dr Soetomo Surabaya”**. Tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan Magister Kedokteran Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini Saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MKes, SpPD.K-EMD, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. Joni Wahyuhadi, dr.,Sp. BS-K sebagai Direktur RSUD Dr.Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
4. Bayu Santoso, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
5. Prof. Dr. Hening L. Putra, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RUSD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

6. Nuniek Nugraheni S, dr., Sp.KFR-K sebagai Kepala Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
7. Dr. S.M. Mei Wulan, dr.Sp.KFR (K), sebagai Kepala Departemen/SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya,guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya sekaligus selaku orang tua asuh saya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan.
8. Dr. Meisy Andriana, dr.,Sp.KFR-K sebagai Ketua Program Studi Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
9. Dewi Poerwandari, dr., Sp.KFR-K sebagai Sekretaris Program Studi Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
10. Prof Dr. Hening Laswati P, dr., Sp.KFR-K, sebagai pembimbing pertama tesis saya, atas pertolongan yang sangat berarti, bimbingan, arahan dan masukan dalam penyelesaian tesis ini.
11. Dr.Imam Soebadi,dr.,Sp.KFR-K, sebagai pembimbing kedua tesis saya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
12. Budiono dr.,MKes dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan bimbingan metodologi penelitian dan statistik dalam tesis ini.
13. Seluruh staf pengajar Departemen/ SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

14. Seluruh subjek penelitian yang berkenan meluangkan waktu dan tenaga untuk berpartisipasi dalam tesis ini.
15. Yang tercinta suami saya Diecy Gandasuli, SH dan anak-anakku tersayang Alura Levia Anandita, Diandra Alea Anandara R, Kyna Azarea Gandasuli dan Nein Kirana Gandasuli atas segala kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungan dalam kehidupan dan masa pendidikan hingga saat ini.
17. Yang tercinta orang tua saya Papa dr.H.Siswanto dan Almarhumah Mama dr. Suwanti Siswanto, mertua yang saya cintai pula Papa Franky Gandasuli dan Mama Hilda Iskandar serta seluruh keluarga besar atas dukungan dan doa yang tak terkira berharganya, untuk saya selama ini.
18. Gde Ganjar Oka Narasara, dr, partner penelitian yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik selama berjalannya penelitian ini
19. Teman teman, adik kelas, seluruh PPDS I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu dan memberikan dukungan penyelesaian tesis ini.
20. Seluruh fisioterapis, terapis wicara, terapis okupasional, ortotik prostetik, kesekretariatan, dan karyawan karyawati Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu saya selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu saya mengharapkan saran yang akan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan masyarakat. Mohon maaf atas segala sikap dan tutur kata yang tidak berkenan selama menjalani masa pendidikan dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi.

Surabaya, 19 Desember 2019

Peneliti

Wahyu Sita Wardani , dr.

RINGKASAN**Efek *Threshold Inspiratory Muscle Training* Terhadap Kadar TNF- α Pada Pasien Gagal Jantung Kronis Di RSUD Dr Soetomo Surabaya**

Pasien gagal jantung mengalami peningkatan sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), *interleukin* (IL 1, IL 2, IL 6) yang menyebabkan sintesis protein berkurang dan katabolisme protein meningkat. Sitokin pro inflamasi menurunkan kontraktilitas jantung dan penurunan perfusi otot diafragma dengan tiga jalan, menurunkan anabolisme otot dengan cara menurunkan sintesis protein, perubahan struktur melalui kerusakan oksidatif retikulum sarkoplasma, dan peningkatan katabolisme protein. Pengaruh TNF- α pada sel otot diafragma berupa pengurangan kandungan protein total dan hilangnya *adult myosin heavy chain* (ADMC). Kemudian TNF- α juga memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang akan menurunkan kontraktilitas diafragma melalui aktivasi jalur siklooksigen anabolisme otot dan stimulasi mitokondria yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif retikulum sarkoplasma sehingga menumpulkan respons dari miofilamen untuk aktivasi kalsium.

Jalur ketiga dijelaskan oleh Guttridge dan kawan kawan melalui penelitian sebelumnya bahwa TNF- α merangsang aktivasi *nuclear factor κ β* (NF- κ β) untuk menghambat diferensiasi otot diafragma dengan menekan myoD-mRNA pada saat paska transkripsi. Sitokin inflamasi diduga berperan pada atropi otot diafragma melalui penghambatan diferensiasi miogen melalui jalur NF- κ β dan secara langsung menghambat NF- κ β seperti yang terlihat pada atropi otot yang

berhubungan dengan penyakit *cachexia*. Proses kematian sel yang terprogram atau apoptosis juga berperan pada atropi otot diafragma (Sharma *et al.*, 2000).

Latihan otot respirasi menggunakan *inspiratory muscle trainer* (IMT), yaitu suatu bentuk latihan otot pernapasan dengan pemberian beban, telah digunakan untuk meningkatkan fungsi otot respirasi pada subjek sehat maupun sakit. Peningkatan kekuatan dan *endurance* otot inspirasi pada penelitian terdahulu dapat menurunkan kadar TNF- α sekaligus berefek mengurangi gejala sesak napas, sehingga kapasitas paru membaik, level aktivitas meningkat dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan masalah respirasi dan gagal jantung kongestif. Salah satu mekanisme yang bisa menjelaskan peningkatan performa latihan adalah "*Respiratory Muscle Metaboreflex*". Berdasarkan teori tersebut maka peningkatan kekuatan dan *endurance* otot respirasi ditujukan untuk meningkatkan performa latihan fisik dalam program rehabilitasi penyakit gagal jantung kronis.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan *pre-post test control group design*. Dua puluh orang yang termasuk kriteria inklusi, dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok *threshold IMT* dan kelompok *threshold IMT* ditambah PSRJ selama 4 minggu. Latihan napas dilakukan dua kali per hari, , 30 repetisi per kali, lima hari per minggu. Tahanan dinaikkan setiap minggu. Program standar rehabilitasi jantung berupa latihan lari dilakukan tiga kali seminggu dengan frekuensi tiga kali per minggu, intensitas 40-60% *Heart Rate Reserve* (ditingkatkan bertahap) di atas *treadmill* selama 30 menit. Kapasitas paru di ukur

menggunakan alat spirometri II sebelum perlakuan dan pada akhir minggu keempat.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapatnya penurunan kadar serum TNF- α pada kelompok perlakuan meskipun tidak bermakna, begitu pula jika dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil dari penelitian ini masih dapat diaplikasikan bagi pasien gagal jantung kronis untuk menurunkan kadar serum TNF- α dan mencegah komplikasi lebih lanjut karena masih terdapat kecenderungan untuk adanya penurunan kadar sitokin pro inflamasi pada kelompok perlakuan maupun kontrol, dan kecenderungan penurunan sitokin pro inflamasi yang lebih baik apabila PSRJ ditambahkan dengan latihan otot inspirasi dengan *threshold* IMT

Pada saat wawancara dengan subyek penelitian, didapatkan bahwa pada pasien gagal jantung kronik memiliki tingkat motivasi untuk latihan lebih tinggi setelah 4 minggu melakukan latihan PSRJ baik dengan penambahan *threshold* IMT maupun tidak. Hal ini diakibatkan subyek kelompok perlakuan merasa lebih bugar dan bersemangat dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Latihan ini dapat digunakan untuk memperbaiki pola hidup penderita gagal jantung kronik.

SUMMARY

Effects of Inspiration Muscle Training with Threshold Inspiratory Muscle Training on TNF- α for Chronic Heart Failure Patient in Surabaya

Heart failure patients experience a decrease in exercise capacity, which results in decreased quality of life and increased rates of hospitalization and mortality. Cardiac rehabilitation is one form of therapy and secondary preventive measures that have full support from ACC / AHA, with class I recommendation and Level of Evidence. The condition of intolerance to exercise ends with inncreasing cytokines such as TNF- α , decreasing heart lung fitness, lung function and dyspnea is a consideration of giving inspiratory muscle training that can stimulate active muscle contraction.

Inspiratory muscles exercise using the *inspiratory muscle trainer* (IMT) is a form of a weight training exercise for inspiratory muscles. Inspiratory muscles exercise program is proven to decrease TNF- α and dyspnea, improve lung function, health status and functional capacity thus it can increase the heart failure patient's quality of life. One mechanism that can explain the increase in exercise performance is "Respiratory Muscle Metaboreflex".

This research is an experimental study with pre-post test control group design. Twenty people included the inclusion criteria, divided into 2 groups, threshold group IMT and threshold IMT group plus PSRJ for 4 weeks. Breath training is done twice per day, 30 reps per time, five days a week. Resistance are raised every week. Running exercise is done as a part of PSRJ, carried out

three times a week, intensity of 40-60% *Heart Rate Reserve* (increased gradually) on a treadmill for 30 minutes. Lung capacity was measured using a spirometry device before treatment and at the end of the fourth week.

The results of this study showed a better decrease in TNF- α in chronic heart failure patients group that had IMT threshold + PSRJ although not significant.

The nonsignificant results could be caused by a duration of training that was only four weeks. The effect of enhancement can be achieved within four-eight weeks, but the maximum results of training and greater adaptation are obtained after eight weeks of training.

A combined cardio-pulmonary rehabilitation program with adding of inspiratory muscles exercise using threshold IMT can be considered to be given for heart failure patients to help decrease TNF- α , improve the lung function, health status and functional capacity.