



**PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS TERHADAP LUARAN PASIEN
TUBERKULOSIS ANAK: KAJIAN TERHADAP INDEKS MASSA TUBUH,
KADAR ALBUMIN, LEPTIN, TNF- α , DAN IFN- γ PADA DUA BULAN
PENGOBATAN FASE INTENSIF**

Moh. Syarofil Anam
NIM. 30000115510009

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN/KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS TERHADAP LUARAN PASIEN TUBERKULOSIS ANAK: KAJIAN TERHADAP INDEKS MASSA TUBUH, KADAR ALBUMIN, LEPTIN, TNF- α , DAN IFN- γ PADA DUA BULAN PENGOBATAN FASE INTENSIF

Disusun oleh:
MOH SYAROFIL ANAM
NIM. 30000115510009

Telah disetujui dan dinyatakan lulus pada tanggal 20 Desember 2022 oleh Tim Penguji
Program Studi Ilmu Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Promotor

Prof.Dr.dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS, Sp.GK(K)

Ko Promotor I

Ko Promotor II

Prof.dr. M Sidhartani Zain, M.Sc, Sp.A(K)

Dr.dr. M Mexitalia Setiawati, Sp.A(K)

Mengetahui :

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Ketua Program Studi
Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof.Dr.dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K)

NIP. 196607201995121001

Prof.Dr.dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med., PA

NIP. 196605101997022001

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS TERHADAP LUARAN PASIEN TUBERKULOSIS ANAK: KAJIAN TERHADAP INDEKS MASSA TUBUH, KADAR ALBUMIN, LEPTIN, TNF- α , DAN IFN- γ PADA DUA BULAN PENGOBATAN FASE INTENSIF

Disusun oleh:
MOH SYAROFIL ANAM
NIM. 30000115510009

TIM PENGUJI

1. Prof.Dr.dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K)
(Ketua Sidang) 1.
2. Prof.Dr.dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K)
(Penguji) 2.
3. Prof.Dr.dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K)
(Penguji) 3.
4. Dr.dr. Apoina Kartini, M.Kes
(Penguji) 4.
5. Prof.Dr.dr. Hertanto Wahyu Subagio, M.S, Sp.GK(K)
(Promotor) 5.
6. Prof.dr. M Sidhartani, M.Sc., Sp.A(K)
(Ko Promotor I) 6.
7. Dr.dr. M Mexitalia Setiawati, Sp.A(K)
(Ko Promotor II) 7.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, berkat rahmat dan karunia Allah SWT saya dapat menyelesaikan proses penyusunan disertasi ini.

Terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung membantu penyusunan disertasi ini. Kami sangat menyadari bahwa pekerjaan ini tidak akan pernah berhasil jika tidak mendapat bantuan dan arahan dari berbagai pihak.

Ucapan terima kasih dan rasa bakti hormat saya sampaikan kepada kedua orangtua saya bapak Drs. H Abu Bakar, M.Ag dan mamah Hj. Rhaudlatul Jannah yang telah melahirkan, merawat, membimbing, dan selalu mendoakan dalam menempuh pendidikan dan mengarungi kehidupan ini. Terima kasih juga saya haturkan kepada ayah dan ibu mertua almarhum Drs. H. Hasanuddin Imam, M.Ag dan Dra. Hj. Umi Komariyatun yang memberikan semangat serta doa tulus selama ini.

Kepada Prof.Dr.dr. Hertanto Wahyu Subagio, M.S., Sp.GK(K) yang telah berkenan menjadi promotor, membimbing dan memberi arahan dalam menyelesaikan pendidikan doktoral ini, saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya. Beliau memberikan bimbingan sejak jenjang S1 menjadi dosen wali yang selalu sabar dalam melakukan pendampingan pendidikan sehingga mendapatkan gelar dokter, Jenjang S2 memberikan kesempatan kepada saya untuk belajar melakukan, mengorganisir, dan menganalisis penelitian, dan dengan penuh kerelaan untuk meluangkan waktu ditengah kesibukan beliau sebagai pimpinan fakultas maupun universitas. Hingga saat ini jenjang S3 berkenan untuk menjadi promotor yang dengan

sabar membimbing sedikit demi sedikit, memberi arahan, sekaligus memberi wawasan profesi dan bagaimana menjadi seorang ilmuwan yang bertanggungjawab. Beliau bukan hanya dosen, pembimbing, promotor tetapi beliau adalah orangtua bagi saya dan akan tetap saya ingat selamanya.

Terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Prof.dr. M Sidhartani Zain, M.Sc, Sp.AK, yang telah mendampingi sebagai ko promotor dengan kesabaran dan perhatiannya memberikan masukan dan arahan dalam penelitian dan penulisan disertasi hingga pekerjaan ini selesai. Beliau mengajak dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mendalami subbagian Respirologi, mendidik, membimbing hampir disemua keilmuan profesi anak. Begitu besar peran beliau dalam pendidikan dan kehidupan profesi saya, semoga dapat menjadi teladan untuk mengamalkan ilmu dikemudian hari.

Kepada ko promotor 2 Dr.dr. M Mexitalia Setiawati, Sp.AK terima kasih atas semua ilmu yang diberikan selama saya menjalani pendidikan, melakukan penelitian, menyusun artikel publikasi, dan dalam penyusunan disertasi. Terima kasih atas motivasi dan arahan yang diberikan sejak saya menimba ilmu di program studi spesialis, beliau menjadi pembimbing utama tesis S2-spesialis saya dan mengajarkan bagaimana mengorganisir penelitian dengan baik bahkan bagaimana mendapatkan dana untuk penelitian.

Kepada narasumber dan dewan penguji, Prof.Dr.dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K), Dr.dr. Apoina Kartini, M.Kes., Dr.dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K), Prof.Dr.dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med, PA yang dengan teliti dan penuh kesabaran memberikan masukan, bimbingan, arahan, serta saran dalam penyempurnaan disertasi ini, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih yang setinggi-tingginya.

Kepada penguji eksternal Prof.Dr.dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K), yang telah berkenan menguji, memberikan masukan, saran untuk perbaikan disertasi ini. Saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas perkenan Prof Bambang untuk terus membimbing saya sejak program fellow divisi Respirologi di FK UI, membimbing dalam keilmuan Respirologi anak, termasuk memberikan arahan bagaimana menjadi seorang guru, profesional dan sekaligus organisatoris yang unggul.

Kepada rektor Universitas Diponegoro, Prof.Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum, beserta semua pimpinan, saya haturkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan di DIKK Undip.

Terima kasih kepada Dekan FK Undip, Prof.Dr.dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) dan mantan dekan Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, Ph.D yang telah menerima saya sebagai mahasiswa program S3, sekaligus sebagai pimpinan saya memberikan kesempatan dan kemudahan dalam menyelesaikan pendidikan.

Terima kasih kepada Ketua Program Studi DIKK FK Undip, Prof.Dr.dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med, PA dan mantan Ketua Program Studi DIKK Dr.dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K), atas dorongan semangat yang diberikan selama menempuh pendidikan sampai akhirnya diberikan kesempatan untuk menyelesaikan tahapan demi tahapan dalam pendidikan.

Kepada seluruh guru-guru saya di program studi DIKK FK Undip, Dewan Guru Besar dan seluruh staf pengajar, saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya semoga bekal ilmu yang diberikan dapat bermanfaat.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya sampaikan kepada kepala laboratorium “GAKY” FK Undip Prof.Dr.dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K) yang telah memberikan ijin untuk pemeriksaan laboratorium penelitian ini, juga memberikan masukan mengenai pemeriksaan laboratorium yang berkualitas. Terima kasih saya sampaikan pula kepada tenaga analis mbak Farida dan seluruh staf laboratorium “GAKY” yang telah memberikan pengetahuan hal-hal yang berkaitan dengan teknis pemeriksaan laboratorium.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya sampaikan kepada pimpinan Balai Kesehatan Masyarakat Semarang, seluruh jajaran staf, dr. Lidya Tunjung, Sp.A, poliklinik anak, laboratorium, bagian farmasi, radiologi yang telah dengan profesional membantu dan mendukung penelitian ini berjalan dengan baik, menyediakan tempat untuk pemeriksaan yang dibutuhkan. Semoga Allah SWT membalas semua budi baik dan kerjasama bapak/ibu semua selama ini.

Kepada kepala dinas Kesehatan Kota Semarang dr. Muhammad Abdul Hakam, Sp.PD serta jajarannya atas ijin penelitian yang diberikan kami ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Terima kasih pula saya sampaikan kepada Kepala Puskesmas, Petugas TB, dan seluruh Staf Puskesmas Bugangan, Banget Ayu Wetan, Karangdoro, Padangsari, Pudak Payung, Mangkang yang telah membantu mencari subyek penelitian dengan melakukan skrining TB dan menyediakan tempat untuk pemeriksaan, terima kasih semoga program TB dapat selalu berjalan dengan baik dan melindungi anak-anak dari dampak buruk penyakit TB.

Terima kasih saya sampaikan kepada ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak dr. Yetty Movieta Nancy, Sp.A(K), mantan Ketua Bagian dr. Dwi Wastoro Dadiyanto,

Sp.AK, Ketua KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi dr. Wistiani, M.Si.Med, Sp.A(K) dan mantan ketua KSM dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A(K), Ketua Program Studi Dokter Spesialis Anak Dr.dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K) dan mantan KPS Dr.dr. Herumuryawan, Sp.A(K) yang telah mendukung dan memberikan ijin kepada saya untuk menempuh pendidikan S3.

Kepada senior, guru, rekan subbagian Respirologi Anak FK Undip/RSUP dr. Kariadi Semarang, Prof.dr. M Sidhartani Zain, M.Sc, Sp.A(K), dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.A(K) (alm), dr. Riza Sahyuni, M.Kes, Sp.A(K) terima kasih atas dukungan dan kerjasama selama ini untuk memperkuat subbagian respirologi anak FK Undip/RSDK dikemudian hari.

Terima kasih saya sampaikan kepada guru besar, senior, sejawat di Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK Undip/RSUP dr. Kariadi Semarang, Prof.dr. M Sidhartani Zain, M.Sc, Sp.A(K), dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.A(K) (alm), dr. Riza Sahyuni, M.Kes, Sp.A(K), Prof.Dr.dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, Sp.A(K); dr. Wistiani, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Galuh Hardaningsih, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Rochmanadji Widajat, MARS, Sp.A(K); Dr.dr. Herumuryawan, Sp.A(K); Dr.dr. Omega Melyana, Sp.A(K); Dr.dr. Hendriani Selina, MARS, Sp.A(K), Dr.dr. Fitri Hartanto, Sp.A(K), dr. Farid Agung Rahmadi, M.Si.Med, Sp.A; Dr.dr. Kamilah Budi Rahardjani, Sp.A(K); dr. Gatot Irawan Santosa, Sp.A(K); dr. Arsita Eka Rini, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Adhi Nur Radityo, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Dimas Tri Ananyo, Sp.A; Dr.dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K); dr. Bambang Sudarmanto, MARS, Sp.A(K); dr. Yetty Movieta Nancy, Sp.A(K), IBCLC; dr. Ariawan, Sp.A; Dr.dr. M Mexitalia Setiawati, Sp.AK; dr. Rina Pratiwi, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. M Supriyatna, Sp.A(K); dr. Yusrina Istanti, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Dewi

Ratih Priyatiningsih, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Mulyono, Sp.A; dr. Budi Santosa, Sp.A(K); dr. Ninung Rose Diana, M.Si.Med, SpA(K); dr. Juwita, M.Si.Med, Sp.A; dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K); dr. Nahwa Arkhaesi, M.Si.Med, Sp.A; dr. Helmia Farida, M.Kes, Sp.A, Ph.D; dr. Nisa, Sp.A; dr. Agus Priyatno, Sp.A(K); Dr.dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K); dr. Astra Parahita, Sp.A; Dr.dr. Asri Purwanti, Sp.A(K); Dr.dr. Agustini Utari, Sp.A(K); dr. Stephani Adelia, Sp.A; Dr.dr. Alifiani Hikmah Putranti, Sp.A(K); dr. Tun Paksi Sareharto, M.Si.Med, Sp.A(K); dr. Amalia Nuggetsiana, M.Si.Med, Sp.A. Kepada guru-guru saya dari bagian Ilmu Kesehatan Anak yang telah mendahului, betapa banyak ilmu yang diberikan, nasihat, motivasi, saran, suri tauladan dalam menjalankan profesi dibidang Ilmu Kesehatan Anak, (alm) Prof.dr. Moeljono S Trastotenojo, Sp.A(K); (alm) Prof.Dr.dr. AG Soemantri, Sp.A(K), S.Si (Stat); (alm) Prof.Dr.dr. M Sholeh Kosim, Sp.A(K); (alm) Prof.Dr.dr. I Sudigbia, Sp.A(K); (alm) Prof.Dr.dr. Tatty Ermin Setiati, Sp.A(K), Ph.D; (alm) dr. JC Susanto, Sp.A(K); (alm) dr. Rudi Susanto, Sp.A(K); (alm) dr. I Hartantyo, Sp.A(K), semoga Prof/dr mendapat tempat terbaik disisi-Nya.

Kepada teman seangkatan DIKK 2014 dr. Ninung Rose Diana, M.Si.Med, Sp.A(K) yang berjuang bersama selama menempuh pendidikan S3 dengan semangat semua akan indah pada waktunya, dan teman-teman yang lain yang telah lulus maupun yang masih dalam perjuangan semoga semangat pertemanan kita akan tetap ada sepanjang hayat.

Kepada seluruh staf tenaga pendidik di Program Studi DIKK FK Undip terima kasih atas bantuan dan fasilitas yang diberikan selama ini. Staf tenaga pendidik Bagian Ilmu Kesehatan Anak yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian disertasi ini saya ucapkan terima kasih.

Kepada seluruh tim penelitian TB pada anak, dr. Patricia Vanessa Antolis; dr. Mahmudah; dr. Yusti; dr. Elhant; dr. Radita, dan adik-adik mahasiswa S1 yang terlibat langsung dalam penelitian, saya ucapkan terima kasih dan semoga semua yang kita cita-citakan bersama dikabulkan dan mendapatkan kesuksesan dalam pendidikan.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada PT. *Mega Medica Pharmaceuticals* Jakarta untuk menyiapkan obat “Channa” dan plasebo, semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk membantu anak-anak Indonesia yang mengalami malnutrisi.

Ucapan terima kasih yang tidak terhingga saya ucapkan kepada warga Rusun Kudu Semarang dan Rusun Karangdoro atas peran serta dalam penelitian, semua pasien yang bersedia menjadi subyek penelitian beserta keluarga semoga selalu sehat tumbuh kembang optimal.

Kepada istri saya tercinta Uswatun Hasanah, M.Si terima kasih untuk mendampingi selama pendidikan, dengan sabar memberikan dorongan doa dan semangat kepada saya untuk segera menyelesaikan disertasi ini. Anak-anak yang selalu membanggakan, Ghitsnaya Alfa Izzati, Moh Alfayruz Zabadi, Moh Hadziq Alfannan, dan Aghnia Zayna Millati terima kasih untuk keceriaan yang diberikan. Kepada adik saya tercinta Lihayati, M.Ag beserta suami dan anak, kakak Dr. Aghuts Muhaimin, M.Ag beserta istri dan anak, kakak Marzuqi, M.Ag beserta istri dan anak, serta seluruh keluarga besar bani Imam, bani Muhtarom, serta bani Said terima kasih untuk doa dan semangat yang diberikan, semoga Allah SWT akan membalas semua budi baik yang telah diberikan.

Akhirnya saya ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya serta permohonan maaf yang tulus jika ada kesalahan selama ini, kepada semua pihak yang

telah membantu dalam masa pendidikan dan penyusunan disertasi, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, semoga Allah SWT memberikan berkah kepada kita semua. Amiin.

Semarang, November 2022

Moh Syarofil Anam

ABTSRAK

Latar Belakang: Leptin memiliki peran dalam hubungan antara TB, malnutrisi dan respon imun. Penambahan asupan makanan pada pasien TB yang mengalami malnutrisi meningkatkan status gizi, respon pengobatan dan luaran klinis. Ekstrak ikan gabus (EIG) memiliki kandungan zat gizi yang tinggi.

Tujuan: Menganalisis pemberian supelementasi ekstrak ikan gabus terhadap indeks massa tubuh, kadar albumin, leptin, TNF- α , dan IFN- γ pasien TB anak

Metode: Penelitian *randomized controlled trial, double blind* pada 80 anak TB berusia 2-14 tahun di Semarang periode Januari 2020-Juli 2021. Subyek terbagi menjadi dua kelompok 40 perlakuan dan 40 plasebo, suplementasi EIG diberikan selama 2 bulan fase intensif. Data dasar demografi, antropometri, asupan makanan, aktivitas fisik, kadar albumin, leptin, TNF- α , dan IFN- γ diukur dan dianalisis. Analisis statistik menggunakan uji beda sesuai dengan skala variabel dan distribusi data dengan *SPSS 20.0 for window*.

Hasil: Median indeks massa tubuh sebelum dan sesudah perlakuan kelompok EIG 14,8 (IQR 2,19) dan 15,7 (IQR 1,9) dan kg/m², dan plasebo median 14,3 (IQR 1,55) dan 14,7 (IQR 1,4) kg/m² (p=0,009). Kadar albumin sesudah perlakuan kelompok EIG rerata 5 \pm 0,3 gram/dL dan plasebo rerata 4,8 \pm 0,2 gram/dL (p=0,026). Kadar leptin sebelum dan sesudah perlakuan kelompok EIG median 1,4 (IQR 3,2) dan 1,7 (IQR 4,0) ng/mL, dan plasebo median 1,0 (IQR 1,48) dan 1,5 (IQR 0,2) ng/mL (p=0,237). Kadar TNF- α sebelum dan sesudah perlakuan kelompok EIG median 15,4 (IQR 12,8) pg/mL dan plasebo median 15,6 (IQR 10,0) ng/mL (p=0,859). Kadar IFN- γ sebelum dan sesudah perlakuan kelompok EIG median 2,9 (IQR 3,65) dan 8,6 (IQR 5,6) pg/mL dan placebo median 2,5 (IQR 10,5) dan 8,6 (IQR 8,9) ng/mL (p=0,414).

Kesimpulan: Suplementasi EIG pada anak TB meningkatkan indeks massa tubuh dan kadar albumin, tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar leptin, TNF- α , dan IFN- γ

Kata kunci: TB anak, ekstrak ikan gabus, indeks massa tubuh, albumin, leptin, TNF- α , dan IFN- γ

ABSTRACT

Background: Leptin is considered as a mediator between Tuberculosis (TB), nutritional status and host immune response. Food supplementation in malnourished TB patients will improve nutritional status, treatment responses and clinical outcomes. Snakehead fish extract (EIG) has high nutritional contents.

Objective: To analyze the efficacy of snakehead fish extract supplementation to body mass index, albumin, leptin, TNF- α , and IFN- γ levels in pediatric TB patients.

Methods: A double blind randomized controlled trial was performed in 80 TB children aged 2-14 years in Semarang from January 2020 to July 2021. Subjects were divided into two groups (40 interventions and 40 placebo), snakehead fish extract supplementation was given for 2 months in the intensive phase. The basic data of demography, anthropometry, food intake, physical activity, albumin, leptin, TNF- α , and IFN- γ levels were measured and analyzed. Data were analyzed using SPSS 20.0 for Windows.

Results: Median body mass index for the intervention group was 15.7 (IQR 1.9) kg/m² and placebo was 14.7 (IQR 1.4) kg/m² ($p=0.009$). Albumin levels in EIG group mean 5 ± 0.3 grams/dL and the placebo group mean 4.8 ± 0.2 grams/dL ($p=0.026$). Median leptin levels of EIG group was 1.7 (IQR 4.0) ng/mL and in placebo group was 1.5 (IQR 0.2) ng/mL ($p>0.050$). There were no differences between group for TNF- α and IFN- γ levels ($p>0.05$).

Conclusions: Snakehead fish extract supplementation in TB children increased body mass index and albumin levels, but had no effect on leptin, TNF- α , and IFN- γ levels.

Keywords: TB in children, snakehead fish extract, body mass index, albumin, leptin, TNF- α , and IFN- γ