

Perbandingan Kolesterol LDL antara Oksigen Hiperbarik pada 2,4 ATA 90 Menit dan 1,3 ATA 60 Menit pada Prajurit Angkatan Laut

Hisnindarsyah

Departemen Lakesla Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi : Hisnindarsyah, Email hisnindarsyah@hangtuah.ac.id / hisnindarsyah@yahoo.com

Telp/ HP +62 812-3157-1436

Naskah Masuk : 07 April, Revisi : 25 Mei, Layak Terbit 31 Mei

DOI : <https://doi.org/10.30649/sbj.v1i3.33>

Abstrak

Terapi konvensional untuk kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) belum optimal. Terapi Oksigenasi hiperbarik (OHB), yang melibatkan penggunaan oksigen di bawah tekanan lebih besar daripada yang ditemukan di permukaan bumi dan permukaan laut, meningkatkan kelarutan oksigen dalam darah orang sehat. Pemberian OHB beberapa dosis akan meningkatkan tekanan oksigen pada tempat iskemia. OHB juga melakukan respon adaptif yang melakukan stres oksidatif, dan secara kuat menginduksi mRNA (*Messenger Ribonukleat Acid*) ho-1, di mana *Heat Shock Protein* (Hsp70) berperan sebagai perantara potensial. Semua itu akan menurunkan proses arteriosklerotik dan memberikan perlindungan seluler pada pasien dengan kolesterol LDL tinggi. Penelitian ini membuktikan manfaat terapi hiperbarik 2,4 ATA (*Atmosphere Absolut*) 90 menit dan 1,3 ATA (*Atmosphere Absolut*) 60 menit dalam meningkatkan proteksi seluler pada pasien kolesterol LDL tinggi. Adapun Nilai LDL normal adalah kurang dari 100mg/dL. Uji klinis acak buta tunggal telah dilakukan di LAKESLA (Lembaga Kesehatan Kelautan TNI-AL) dari Mei 2014 sampai September 2014. Sampel penelitian adalah pasien kolesterol LDL tinggi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subyek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok kontrol diberi perlakuan 1,3 ATA 60 menit, sedangkan kelompok terapi diberikan terapi standar 2,4 ATA 90 menit selama sepuluh hari. LDL dibandingkan pada hari pertama pasien masuk rumah sakit, hari ke-5 dan hari ke-10. Hasil perbandingan dianalisis dengan uji Mann-Whitney dan uji T. Tidak ada perbedaan bermakna pada semua variabel moderator, LDL sebelum perlakuan. Ada perbedaan yang signifikan untuk LDL ($p=0,010$) pada hari ke-10 pada terapi standar. Pengukuran penanda objektif mengungkapkan bahwa OHB meningkatkan perlindungan seluler pada pasien LDL tinggi. Paling efektif bila kita menggunakan 2,4 ATA 90 menit selama 10 hari. Modifikasi faktor ROS dan target hilirnya mungkin terlibat dalam efek OHB.

KATA KUNCI:Oksigen, Hiperbarik, LDL

Abstract

Conventional therapy for LDL (Low Density Lipoprotein) cholesterol hasn't optimal. Hyperbaric oxygenation Therapy (OHB), involving the use of oxygen under pressure greater than that found on earth's surface at sea level, increases oxygen solubility in blood of healthy subjects. Multiple doses of OHB administration will increase oxygen tension in ischemia site. OHB also execute adaptative response that perform oxidative stress, and strongly induct mRNA ho-1, where Heat Shock Protein (Hsp70) roles as potential intermediate. All of that will decrease the arteriosclerotic process and give cellular protective at patient with high LDL cholesterol. This research proves benefits of hyperbaric therapy at 2,4 ATA (Atmosphere Absolut) 90 minutes and 1,3 ATA (Atmosphere Absolut) 60 minutes on improving cellular protective in high LDL cholesterol patients. The normal LDL value is less than 100mg/dL. A single blind randomized clinical trial has

been done in NAVAL MEDICINE INSTITUTE OF INDONESIAN NAVY (LAKESLA) from Mei 2014 until September 2014. The study sample was high LDL cholesterol patients that fulfilled both inclusion and exclusion criteria. Subjects were divided into two groups, the control group was treated with 1,3 ATA 60 minutes, whereas therapeutic group was given standard therapy 2,4 ATA 90 minutes for ten days. LDL were compared at the first day the patient admitted to hospital, day-5 and day-10. The comparison result was analysed by Mann-Whitney test and t-test. There was no significant different in all moderator variable, LDL before treatment. There was a significant difference for LDL ($p=0,010$) at day-10 on standard therapy. Measurement of objective markers revealed that OHB improves cellular protective in high LDL patients. It is most effective when we use 2,4 ATA 90 minutes for 10 days. Modification of the ROS factor and its downstream targets may be involved in effects of OHB.

KEYWORDS: hyperbaric oxygen, LDL

PENDAHULUAN

Saat ini perubahan gaya hidup dan perubahan transisi gizi telah menciptakan perubahan pola penyakit, dimana peningkatan penyakit tidak menular. Menurut WHO (2000), salah satu penyebab utama kematian penyakit tidak menular adalah penyakit jantung koroner yaitu sekitar 12 juta orang per tahun. Salah satu faktor risiko penyakit jantung koroner adalah hiperkolesterolemia.¹ Sebuah penelitian pada populasi obesitas di negara maju mendapatkan jumlah penderita dislipidemia sekitar 60%. Dislipidemia merupakan salah satu risiko penting gangguan kardiovaskular, selain diabetes, obesitas dan hipertensi. Di sisi lain, pengobatan dislipidemia berkembang biak belum menunjukkan hasil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya 30% subjek dislipidemia yang mencapai target pengobatan dislipidemia. Memperhatikan hal tersebut, diperlukan penelitian untuk menemukan terapi alternatif untuk menurunkan kadar dislipidemia yang dapat menurunkan angka kematian.

Kadar kolesterol darah dapat dipengaruhi oleh asupan makanan sehari-hari yang masuk ke dalam tubuh (diet). Faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah selain pola makan adalah faktor keturunan, usia, jenis kelamin, obesitas, stres, alkohol dan olahraga. Kadar kolesterol darah yang tinggi merupakan masalah penting karena merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner.¹ Pada prajurit diperlukan kesiapan fisik yang prima untuk melaksanakan tugas-tugas operasional di lapangan. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan terapeutik jika ditemukan tentara yang memiliki gejala penyakit kardiovaskular atau penyakit pembuluh darah aterosklerotik dengan peningkatan kolesterol darah atau dislipidemia. Penggunaan terapi oksigen hiperbarik dapat dijadikan sebagai terapi alternatif yang membantu menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Ada penelitian yang menunjukkan penurunan kadar bebas lemak dan trigliserida pada tikus dengan diet tinggi lemak. Penelitian penggunaan terapi oksigen hiperbarik pada pasien dislipidemia, sudah ada.

Tetapi tidak ada dosis terbaik yang diperlukan untuk menurunkan kadar LDL dalam darah prajurit yang menderita dislipidemia.

Penggunaan terapi oksigen hiperbarik (HBO) adalah suatu metode pengobatan pasien dengan masuk ke dalam ruangan bertekanan tinggi dengan masker pernapasan, menggunakan oksigen 100% dengan pemberian lebih dari 1 tekanan atmosfer Absolute (ATA) dalam jangka waktu tertentu. Pada keadaan tersebut, sirkulasi oksigen ke jaringan meningkat 2-3 kali lebih besar dari kondisi normal.²Beberapa penelitian menunjukkan manfaat penggunaan terapi HBO pada berbagai jaringan yang mengalami kerusakan iskemik dan endotel. Telah ada penelitian yang membuktikan pengaruh terapi HBO terhadap hiperkolesterolemia pada pasien yang menderita dislipidemia, namun perlu ditentukan dosis yang terbaik dalam menurunkan kadar LDL darah pasien personel TNI Angkatan Laut yang menderita dislipidemia dengan dosis tertentu dan pada waktu tertentu, baik pada 2,4 ATA 90 menit (HBO1) dibandingkan dengan kondisi 1,3 ATA 60 menit (HBO2), Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan tindakan pemberian terapi HBO pada pasien personel TNI AL yang mengalami *dislipidemia*. Penelitian ini membuktikan adanya penurunan kadar kolesterol darah personel TNI AL pasca terapi hiperbarik hipertoksik.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* dengan tehnik *A single-Blind Randomized Clinical trial*. Menggunakan rancangan *Randomized Control Group Pretest – Posttest design*. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Desain ini dipilih karena dianggap sesuai dengan permasalahan yang diteliti dan tujuan yang ingin dicapai.

Metode yang digunakan untuk mengolah data kuantitatif adalah analisis deskriptif. Tujuannya untuk mendeskripsikan suatu kejadian, peristiwa, ataupun gejala yang terjadi secara faktual, sistematis, dan akurat.

Purposive sampling adalah teknik penentuan sampel dengan pertimbangan tertentu dalam Sugiyono, (2016: 85). Alasan menggunakan teknik *purposive sampling* ini karena sesuai untuk digunakan untuk penelitian kuantitatif, atau penelitian-penelitian yang tidak melakukan generalisasi menurut Sugiyono, (2016: 85). Pada penelitian ini sampel penelitian merupakan sample yang homogen sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Kelompok kasus adalah pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta mendapat terapi standar kombinasi OHB, sedangkan kelompok kontrol adalah pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta mendapat terapi standar.

Adapun penentuan jumlah sampel menggunakan rumus analitik

komparatif numeric tidak berpasangan 2 kelompok, yaitu :

K2 —————>K4

$$\frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 S^2}{(x1 - x2)^2}$$

Dimana :

- Z α = kesalahan tipe 1
- Z β = kesalahan tipe 2
- S² = simpangan baku
- x1-x2 =efek size (perbedaan rata-rata)

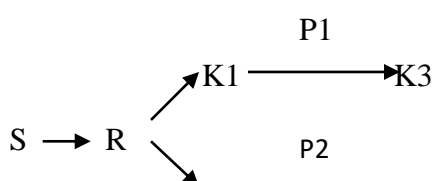
Kriteria inklusi:

1. Pasien penderita stroke iskemik akut yg menjalani perawatan di unit rawat inap selama periode januari sampai april 2014
2. Bersedia menjadi responden dengan menandatangani surat persetujuan (inform consent) Pasien stroke iskemik pertama kali
4. Usia pasien berkisar 40 sampai 58 tahun
5. Pendidikan minimal SMP dan sederajat
6. Kesadaran Compos mentis

Kriteria eksklusi

1. Memiliki riwayat trauma kepala, infeksi otak, tumor otak, epilepsi dan gangguan kognitif lainnya
2. Pasien dengan depresi yang diskroning dengan Hamilton Rating Scale for Depression
3. Aphasia

Alur Penelitian :



- R = Acak
- S = Sampel
- K1 = Pre-test kelompok normoksik Normobarik
- K2 = pre-test kelompok hiperoksia hiperbarik
- P1 = kelompok perlakuan Normobaric Normoxic di RUBT 1 ATA plain suction air
- P2 = Pengobatan pada kelompok hiperoksia pada RUBT 2.4 ATA Pengisapan oksigen hiperbarik 100%
- K3 = kelompok post-test Normoxic Normobaric
- K4 = post-test kelompok hiperoksia hiperbarik.

Variabel penelitian ini adalah kolesterol LDL yang di ambil pada masing kelompok perlakuan(KP) maupun kelompok kontrol(KK). Juga variabel moderator antara lain umur (tahun), tinggi badan (cm), berat badan (kg), IMT, tekanan darah sistolik (mmHg), tekanan darah diastolik (mmHg), hemoglobin dan variabel kolesterol LDL baik pada kelompok kontrol (HBO2) dan kelompok perlakuan (HBO1). Pengambilan sample dengan melakukan pengambilan darah dan diperiksa di laboratorium RSAL Ramelan selama periode waktu April 2014.

Populasi Penelitian adalah seluruh pasien stroke iskemik akut yang dirawat di ruang Saraf RS TNI Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya dan memenuhi kriteria inklusi dan

kriteria eksklusi yang telah ditentukan selama masa penelitian.

A *single-blind randomized clinical trial* adalah tehnik uji klinis dimana hanya peneliti yang tahu , responden yang diberi dosis terapi dan responden yang diberi *placebo*. Tidak dipilihnya *double blind randomized cilinical trial* karena uji klinis ini tidak memberi ruang pada peneliti untuk mengetahui responden yang mendapat dosis terapi atau yang mendapat *placebo*. A *single-blind randomized clinical trial* meminimalisasi terjadinya bias pada penelitian.

Prosedur yang dilakukan pada penelitian ini adalah variabel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 35 orang mendapat perlakuan 1,3 ATA selama 60 menit dan 35 orang mendapat perlakuan 2,4 ATA selama 90 menit. Sebelum perlakuan, responden dilakukan pemeriksaan fisik awal. Setelah itu diambil sampel darah awal sebelum perlakuan. Kemudian diberikan perlakuan sesuai dengan masing masing kelompoknya selama 10 hari terus menerus. Pada saat perlakuan hari ke 5 dan hari 10, dilakukan kembali pengambilan sampel darah. Nilai yang diambil adalah nilai kolesterol LDL.

HASIL

Pengambilan sampel dilakukan di Balai Kesehatan Laut Surabaya selama 4 (empat) bulan, terhitung dari bulan April 2014 sampai dengan Juli 2014. Subyek penelitian yang terlibat sebanyak 75 orang, terdiri dari 40 subyek yang termasuk kelompok

kontrol dan 35 subyek kelompok perlakuan.

Selama penelitian ditemukan jumlah subjek drop out sebanyak lima orang dari kelompok perlakuan. Satu pasien drop out karena efek samping subjek mengalami barotrauma, 3 pasien *drop out* karena mendapat surat perintah dinas di tempat lain dan subjek drop out karena tidak bisa melakukan manuver Valsava yang telah diajarkan.

Pada penelitian ini, efek samping berupa sakit kepala dan rasa tidak nyaman pada telinga pada hari pertama pemberian paparan HBO. Sampai akhir penelitian diperoleh 70 subjek penelitian yang terdiri dari 35 subjek pada kelompok kontrol dan 35 subjek dari kelompok perlakuan.

Dari penelitian ini diperoleh data dari beberapa variabel moderator antara lain umur (tahun), tinggi badan (cm), berat badan (kg), IMT, tekanan darah sistolik (mmHg), tekanan darah diastolik (mmHg), hemoglobin dan variabel kolesterol LDL baik pada kelompok kontrol (HBO2) dan kelompok perlakuan (HBO1). Selanjutnya diolah dengan statistik deskriptif dan statistik inferensial (uji normalitas distribusi, uji T antar observasi) dengan menggunakan SPSS/PC+ versi dan SYSTAT terkomputerisasi dan diperoleh hasil sebagai berikut:

KARAKTERISTIK DATA KLINIS BERDASARKAN USIA

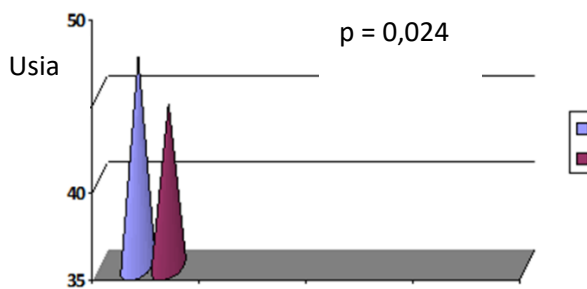
Tabel di bawah ini menunjukkan bahwa rerata usia 46,97 tahun

kelompok HBO1 $\pm 4,197$ sedangkan kelompok HBO2 $5.389 \pm 44,31$ tahun

Tabel 1.Karakteristik subjek berdasarkan usia

Variabel	HBO1		HBO2	
	Rata-rata	Pengembang STD.	Rata-rata	Pengembang STD.
1. Usia	46,97	4.197	44,31	5.389

Uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk normalitas Z pada kelompok HBO dan HBO menunjukkan variabel umur kedua kelompok berdistribusi normal.



Gambar 1. Variabel rasio umur dalam populasi penelitian

Setelah menguji perbedaan distribusi antara kedua kelompok menggunakan uji t, ditemukan bahwa usia rata-rata kelompok HBO (46,97) lebih besar dari usia rata-rata kelompok HBO (44,31) dan perbedaan ini signifikan secara statistik. Setelah dilakukan regresi berganda ternyata variabel umur tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar LDL antara hari ke 0 sampai hari ke 10.

KARAKTERISTIK VARIABEL DATA DASAR KLINIS KELOMPOK HBO₁ DAN HBO₂

Karakteristik data dasar variabel subjek penelitian lainnya dapat dilihat pada Tabel 2. Tabel ini menunjukkan bahwa rata-rata berat badan pada kelompok HBO1 $72,36 \pm 9,739$ kg, HBO2 $73,03 \text{ kg} \pm 9,853$, ($p = 0,743$), rerata tinggi badan pada kelompok HBO1 $168,37 \text{ cm} \pm 5,347$, HBO2 $167,46 \text{ cm} \pm 4,822$, ($p = 0,455$), rerata IMT $25,59 \pm 3,116$ kelompok HBO1, HBO2 $26,01 \pm 3,194$, ($p = 0,574$), rerata tekanan darah sistolik kelompok HBO1 $118,29 \pm 9,848$ mmHg, HBO2 $121,14 \text{ mmHg} \pm 10,508$, ($p = 0,245$), rerata tekanan darah diastolik kelompok HBO1 $8,143 \pm 81,14$ mmHg, HBO2 $81,00 \text{ mmHg} \pm 8,026$, ($p = 0,941$), nadi rerata kelompok HBO1 $82,45 \pm 4,003$, HBO2 $81,20 \pm 4,764$, ($p = 0,236$). Sedangkan hemoglobin kelompok HBO1 $14,37 \pm 0,965$, HBO2 adalah $14,73 \pm 0,917$, ($p = 0,114$).

Table 2.Karakteristik variabel pada uji klinis kelompok hbo1 dan hbo2

Variable	HBO1		HBO2		P
	Avg	STD Dev.	Avg	STD Dev.	

1	Weight	72,36	9.379	73,03	9.853	0,743
2	Height	168,37	5.347	167,46	4.822	0,455
3	BMI					
4	Tekanan sistolik	25,59	3.116	26,01	3.194	0,574
5	Tekanan diastolik	118,29	9.848	121,14	10.508	0,245
6	Detak jantung	81,14	8.143	81,00	8.026	0,917
7	Hemoglobin	82,45	4.003	81,20	4.764	0,236

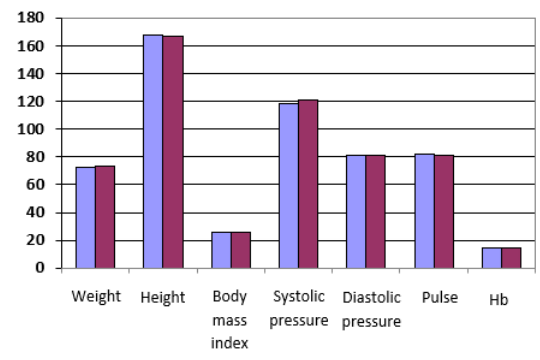
Gambar 2. Perbandingan beberapa variabel data dasar (base line) kedua kelompok

KARAKTERISTIK BERDASARKAN RATA-RATA KOLESTEROL LDL PADA BATAS BAWAH

Tabel 3. Nilai kolesterol LDL subjek penelitian pada kelompok kontrol dan perlakuan pada saat masuk penelitian

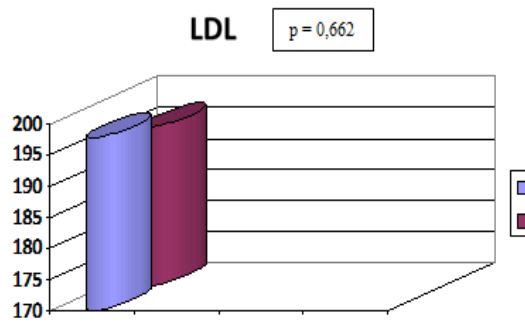
Variabel	HBO ₁	HBO ₂	P
LDL	197,89	195,66	0,662

Hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov yang dilakukan pada kelompok Z HBO₁ dan HBO₂ menunjukkan harga $p > 0,05$ yang berarti kelompok HBO₁ dan HBO₂ berdistribusi normal. Setelah dilakukan uji beda distribusi antara kedua kelompok dengan menggunakan uji t menunjukkan terdapat perbedaan nilai rata-rata masing-masing variabel antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, namun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik dengan nilai masing-masing $p > 0,05$.



Berdasarkan tabel di atas, kadar LDL awal sebelum paparan pada kelompok HBO₁ 197,89 mg/dl ± 20,432 dan kelompok HBO₂ 195,66 mg/dl ± 22,060, yang merupakan uji awal normalitas antara LDL baik kelompok HBO maupun HBO tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,662$).

Dari perhitungan semua data awal, baik data demografi maupun data klinis, dapat disimpulkan bahwa variabel pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan secara statistik dengan $p > 0,05$, sehingga kedua kelompok layak untuk dibandingkan.



Gambar.3. Rata-rata LDL awal selama periode observasi.

KARAKTERISTIK TINGKAT LDL SELAMA PERIODE OBSERVASI

Dari penelitian didapatkan beberapa hasil variabel terikat yaitu

pengambilan kolesterol hari 0, -5, -10, perbedaan kadar kolesterol hari 0 sd -5, -10 seperti terlihat pada Tabel 4 dan Tabel 5. Pada hari ke 5 dan -10 setelah terpapar HBO dilakukan pengambilan kadar LDL. Hasil uji Mann-Whitney untuk kedua kelompok ditunjukkan pada Tabel 4.

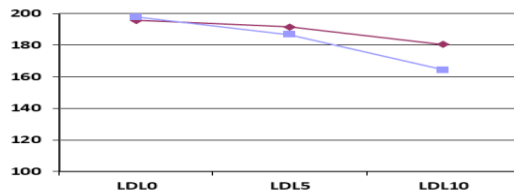
No.	Variabel	HBO1			HBO2			P
		Mean	SD	N	Mean	SD	N	
1.	Tingkat LDL hari ke-5	186,69	23.041	35	191,66	22,609	35	0,365
2.	Tingkat LDL hari ke-10	164,34	27.896	35	180,43	22.203	35	0,010

Tabel 4. Nilai kolesterol LDL subjek penelitian pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke 5 dan 10 setelah perlakuan

Pada tabel 4 dapat dilihat rerata kadar LDL pada hari ke 5 dan 10 pada kelompok kontrol adalah 191,66 dan 180,43 (berurutan) dan kelompok perlakuan adalah 186,69 dan 164,34 (berurutan). Dari gambar 4. terlihat bahwa terjadi penurunan rerata kadar

LDL pada kedua kelompok pada hari pengamatan 5 dan 10. Dari uji *Mann-Whitney* tidak diperoleh perbedaan rerata kadar LDL yang bermakna antara kedua kelompok pada pengamatan hari ke 5 ($p = 0,365$), Akan tetapi diperoleh perbedaan

bermakna rerata kadar LDL antara kedua kelompok pada pengamatan hari ke 10 ($p = 0,010$) setelah paparan HBO pada $p < 0,05$.



Gambar.4. Grafik Rata-rata kadar LDL pada Kedua kelompok

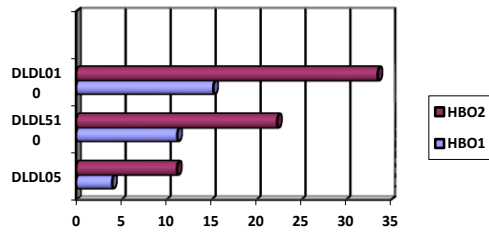
Karakteristik subjek penelitian didasarkan pada *mean delta* selama periode pengamatan.

Tabel 5. Nilai Selisih Kadar LDL subjek penelitian kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ke 0-5, 5-10 dan 0-10 setelah perlakuan

No.	variabel	HBO1		N	HBO2		P	
		Mean	SD		Mean	SD		
1.	Perbedaan Level LDL pada hari 0-5	4,00	12.455	35	11,20	9.591	35	0,009
2.	Perbedaan Level LDL pada hari ke 5-10	11,23	11.687	35	22,34	12.841	35	0,000
3.	Perbedaan Level LDL pada hari ke 0-10	15,23	13.081	35	33,54	14.269	35	0,000

Dari uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* perbedaan kadar LDL pada hari ke 0-5, 5-10, 0-10 didapatkan

bahwa pada hari ke 0-5 terjadi penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan ($p=0,009$).



Gambar.5. Grafik rata-rata

Kadar LDL pada kedua kelompok.

Setelah dilakukan uji beda distribusi antara kedua kelompok dengan menggunakan uji t menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara nilai rata-rata

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sampel diperoleh secara acak dari anggota TNI AL yang memiliki kadar LDL di atas 150 sebanyak 70 orang, yang terbagi menjadi 35 orang pada kelompok perlakuan dan 35 orang pada kelompok kontrol.

Hasil EKG dan rontgen dada normal sebagai indikator bahwa sampel memenuhi syarat untuk HBO. Presentasi HBO dilakukan di Lembaga Kesehatan Angkatan Laut (LAKESLA) Surabaya. Protokol standar untuk semua indikasi HBO yang disetujui dalam penggunaan klinis manusia adalah 2 hingga 2,4 ATA.⁴ Tekanan oral sebesar 2,4 ATA, meskipun masih dalam batas aman tekanan yang dapat diterima manusia, juga mengikuti prosedur yang biasa dilakukan di LAKESLA.

masing-masing variabel kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, sehingga secara statistik dinyatakan bahwa pemberian perlakuan HBO menurunkan kadar LDL.

Paparan tekanan OHB yang digunakan masih menjadi bahan perdebatan. Tekanan yang digunakan oleh kelompok kontrol adalah tekanan yang biasa digunakan di LAKESLA jika seseorang memiliki keterbatasan fisik, yaitu 1,3 ATA selama 1 jam.

Paparan OHB minimal selama 1 jam pada tekanan 2 ATA yang dibutuhkan untuk memenuhi hemoglobin mixed venous return ke atrium kanan pada pria normal. Tambahan 30 menit diperlukan untuk menjenuhkan jaringan tubuh lainnya. Durasi terapi yang kurang dari ini belum bisa diharapkan memberikan hasil yang optimal, begitu juga jika terapi OHB tidak diulang.⁵

Pengukuran pada hari ke-5, selain mempertimbangkan faktor kepatuhan pasien dan biaya, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Satriya³. Faktor yang

diukur kadar *Reactive Oxygen Species* (SOR) dan *superoxide dismutase* (SOD) dalam darah pasien pra-lansia yang melakukan TOHB, didapatkan bahwa pada hari ke-5 merupakan fase adaptasi yang cukup yaitu SOR yang tidak melebihi fase awal dan SOD yang memadai telah terbentuk. Ini merupakan mekanisme adaptasi yang terjadi menurut teori *General Adaptation Syndrome*.⁶ Penelitian ini untuk mengetahui apakah prosedur terapi HBO atau NBO, hari ke 5 atau hari ke 10 memberikan efek yang signifikan dalam menurunkan kadar LDL.

TINGKAT LDL-HARI KE-5 DAN KE-10 KELOMPOK HBO

Pada pemeriksaan, kolesterol LDL pada kelompok HBO cenderung menurun. Dari kolesterol LDL awal $197,89 \pm 20,42$, menurun pada hari ke 5 menjadi $186,69 \pm 23,041$, menurun lagi pada hari ke 10 menjadi $164,34 \pm 27,896$. Seperti diketahui, paparan HBO menyebabkan respon tubuh yaitu tingkat adaptasi atau tingkat inisiasi (fase alarm) yang ditandai dengan peningkatan SOR.⁷

Anderson *et al*, 1991 yang menyatakan bahwa tubuh yang terkena HBO akan berubah. Ada tiga tingkatan reaksi tubuh, yaitu:

1. Tingkat adaptasi, tingkat inisiasi paparan HBO. Ditandai dengan peningkatan kadar SOR, jumlah tiap individu sangat berbeda

2. Tingkat respons yang tidak memadai, ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim antioksidan, yang merupakan mobilisasi sistem pertahanan tubuh.
3. Tingkat respons yang tidak memadai, terjadi setelah paparan HBO yang berkepanjangan dan intensif. Ditandai dengan peningkatan kadar SOR, yaitu inkoordinasi antar sistem pertahanan tubuh.⁸

Diketahui bahwa paparan OHB menyebabkan respon tubuh yaitu tingkat adaptasi atau tingkat inisiasi (fase alarm) yang ditandai dengan peningkatan SOR.⁹ Sintesis Hsp juga telah terbukti dipicu oleh berbagai stresor, termasuk paparan alkohol, logam berat, radiasi UV, virus, radikal oksigen (salah satunya adalah efek terapi OHB) dan beberapa sitokin yang dapat menyebabkan reaksi yang sama. Dengan peningkatan SOR di mitokondria, respon tubuh terutama hati segera diikuti untuk membentuk Hsp70 sebagai sel pelindung terhadap stres oksidatif.¹⁰

Fungsi pendamping Hsp70 dengan mencegah kesalahan perlekatan dan agregasi protein. Studi terbaru menunjukkan bahwa Hsp70 dikaitkan dengan jalur kematian sel, seperti apoptosis dan menghambat perusak protein, seperti *matriks metaloproteinase* (MMPs), serta *TNF*.¹¹ Hsp70 sebagai protein anti-

apoptosis, bekerja pada jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik dalam sejumlah langkah dan menghambat kematian sel melalui pendamping yang bergantung pada aktivitas atau tidak.¹²Hsp70 menghambat pembentukan kompleks apoptosom fungsional melalui interaksi langsung dengan *Apaf-1* di jalur intrinsik. Hsp70 mempertahankan aktivasi lebih lanjut yang bergantung pada *caspase* dari *fosfolipaseA2 sitosol* dan perubahan morfologi nuklir, dan juga dapat melindungi sel dari paparan *caspase-3*.¹³Ekstraseluler Hsp70 menginduksi ekspresi gen *MMP-9* melalui aktivasi *N-FB* dan *AP-1*.¹⁴

Hsp70 juga menghambat jalur kematian sel yang tidak bergantung pada *caspase* yang dibawa oleh lisosom karena ia mempertahankan integritas membran lisosom dan mencegah pelepasan *cathepsin* ke dalam sitosol.¹²

Terapi OHB akan menyebabkan peningkatan kadar Hsp70 sebagai respon terhadap stressor pada radikal oksigen. Hsp70 menyebabkan monosit dan makrofag memproduksi lebih banyak faktor proinflamasi (*IL-1 α* , *IL-6*, *IL-12*, *IL-15*, *TNF- α* dan *NO*) yang mengakibatkan peningkatan kadar *TNF-serum*.¹⁵Peningkatan faktor pro inflamasi akan merangsang faktor anti inflamasi seperti *IL-10*. Makrofag juga secara luas menggambarkan *hem oksigenase 1 (HO-1)* dan *Carbon monoxide (CO)*

sebagai penanda umum dari keadaan proinflamasi yang berlebihan, menghasilkan penurunan TNF- yang sangat nyata.⁶

KELOMPOK NBO

Pada pemeriksaan, kolesterol LDL pada kelompok NBO juga mengalami penurunan. Dari kolesterol LDL awal $195,66 \pm 22,060$, menurun pada hari ke 5 menjadi $191,66 \pm 22,609$, menurun lagi pada hari ke 10 menjadi $180,43 \pm 22,203$. Meskipun tekanan yang digunakan pasien biasanya bukan terapi tekanan,⁸pengurangan yang signifikan secara statistik juga ditemukan. Sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 1991 oleh DC Anderson et al menyatakan bahwa mereka tidak dapat memperoleh penggunaan OHB yang signifikan ketika menggunakan tekanan 1,5 ATA selama 1 jam.⁹

ANTARA KELOMPOK HBO DAN NBO

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan pemberian HBO terdapat kelompok NBO LDL yang signifikan secara statistik lebih tinggi. Selisih dibandingkan rata-rata penurunan kadar NBO HBO dibandingkan hari 0-5 dibandingkan $11,20 \pm 4,00$ $9,591 \pm 12.455$. Jika dilihat dari angkanya, terlihat bahwa penurunan kadar LDL antara kelompok HBO dan NBO tidak terlalu banyak, namun jika dilihat perbedaan rata-ratanya, terlihat bahwa terapi HBO mengalami

penurunan LDL yang signifikan secara statistik. kolesterol. . Sedangkan rata-rata penurunan kadar HBO dibandingkan NBO dibandingkan 5-10 hari adalah $22,34 \pm 12,84$ dibandingkan $11,23 \pm 11,687$. Jika dilakukan perbandingan langsung antara rata-rata, penurunan kadar HBO dibandingkan dengan 0-10 hari NBO adalah $33,54 \pm 15,23 \pm 14,269$ dibandingkan dengan 13,081.

Peningkatan sekresi leptin (dan/atau penurunan produksi adiponektin) oleh adiposit mungkin memainkan peran dalam akumulasi makrofag dengan merangsang penyerapan makrofag ke jaringan adiposa, dan mempromosikan adhesi makrofag ke sel endotel. Oleh karena itu, dapat dipahami bahwa kerusakan fisik pada endotel yang disebabkan oleh perubahan ukuran dan radikal bebas sebagai akibat dari lingkungan lipolitik, juga dapat berkontribusi untuk mengaktifkan makrofag jaringan adiposa, kemudian makrofag akan menghasilkan berbagai sitokin, termasuk *IL-6*, *IL 1b*, *TNF- α* .

SR Thomel, *al.* menyatakan bahwa paparan OHB dapat memobilisasi sel punca/progenitor sumsum tulang dengan mekanisme *NO-dependent*. Populasi sel *CD34+* dalam sirkulasi perifer pada manusia telah berlipat ganda sebagai akibat dari paparan tunggal pada 2 ATA selama 2 jam. Sepanjang 20 kali paparan, sel *CD34* yang bersirkulasi meningkat delapan kali lipat.²

Beberapa penelitian memberikan bukti bahwa OHB serebral mengubah ekspresi gen yang mungkin bersifat neuroprotektif. Paparan multipel preiskemik OHB yang secara signifikan meningkatkan kadar Bcl-2 di otak, protein anti-apoptosis dan *Mn-superoksida dismutase*, enzim yang mendetoksifikasi spesies oksigen reaktif.¹⁹Selain regulasi ekspresi gen dari *antioxidant-ride*, OHB-down mengatur ekspresi *siklooksigenasi-2*,²⁰

Peningkatan kadar oksida nitrat menghambat adhesi leukosit PMN dengan penghambatan fungsi sintesis CD18-down dan regulasi molekul adhesi endotel.¹⁷

Menariknya pengulangan paparan terapi oksigen hiperbarik mengurangi pembentukan aterosklerosis. Terapi oksigen hiperbarik berulang kali menyebabkan peningkatan antioksidan dalam tubuh dimana antioksidan ini akan menghambat proses pembentukan radikal bebas yang memicu terjadinya oksidasi LDL. Antioksidan ini akan bekerja mendonorkan elektron kepada radikal bebas yang tidak stabil sehingga LDL yang teroksidasi tidak terbentuk secara terus menerus. Terapi hiperbarik juga berfungsi sebagai pelindung dinding arteri dan juga mengurangi pembentukan lipoprotein yaitu oksidase. Jika HDL juga mengalami oksidasi maka ia kehilangan fungsinya untuk melindungi tubuh dari aterosklerosis

termasuk kemampuannya untuk melindungi dari penimbunan kolesterol.

Dari satu percobaan Wilson, *et al*, percobaan tentang efek terapi hiperbarik pada jaringan dan plasma kelinci dengan akumulasi produk oksidasi lipid yang diinduksi oleh diet, aktivitas plasma *paraoxonase 1*, serta perkembangan dan regresi lesi aterosklerotik pada aorta kelinci, Terapi HBO pada kelinci dengan pemberian kolesterol secara dramatis mengurangi perkembangan lesi arteri, selain itu ditemukan sedikit atau tidak ada efek pada konsentrasi kolesterol plasma atau lipoprotein itu sendiri. Jika dibandingkan dengan hewan yang diberi kolesterol tetapi tanpa terapi, terapi HBO juga secara substansial menurunkan akumulasi produk oksidasi lipid dalam plasma, LDL dan HDL dalam plasma, hati dan jaringan aorta. Selain itu, terapi HBO juga mencegah penurunan aktivitas *paraoxonase1* plasma yang diamati pada kelinci dengan konsumsi diet kolesterol tinggi.

Demikian pula, pada studi regresi, terapi HBO tidak berpengaruh pada kecepatan penurunan kolesterol plasma, tetapi secara signifikan meningkatkan regresi lesi aorta dibandingkan dengan tanpa pengobatan. Dasar dari hasil percobaan ini menyimpulkan bahwa paparan berulang terhadap HBO, meskipun tidak lama, dapat menginduksi mekanisme perlindungan terhadap antioksidan

yang bertanggung jawab untuk pengembangan dan regresi lesi aterosklerosis. Dasar dari hasil percobaan ini menyimpulkan bahwa paparan berulang terhadap HBO, meskipun tidak lama, dapat menginduksi mekanisme perlindungan terhadap antioksidan yang bertanggung jawab untuk pengembangan dan regresi lesi aterosklerosis.

Dari penelitian yang dilakukan oleh Cummins F *et al*. Penelitian ini menggunakan sampel darah pasien sebelum dan sesudah terapi hiperbarik terapi hiperbarik. Terbukti terdapat perbedaan jumlah anti oksidan LDL pada saat sebelum dan sesudah terapi hiperbarik terapi hiperbarik.

Penelitian yang melibatkan tikus oleh Kurucz *et al*¹⁰ dimana percobaan ini melibatkan tikus yang diinduksi kolesterol yang diberikan terapi hiperbarik (5 kali per minggu) dan tidak diberikan terapi hiperbarik serta perbandingan dengan tikus kontrol yang diberikan normal. Percobaan ini membuktikan bahwa ada sedikit perbedaan lipoprotein, termasuk kolesterol LDL pada tikus yang diinduksi dengan terapi oksigen hiperbarik dan tikus yang diinduksi kolesterol tanpa terapi oksigen hiperbarik. Namun terdapat perbedaan besar pada salah satu lipoprotein LDL teroksidasi yang pada penelitian ini memiliki perbedaan yang signifikan.

Pada model hewan, HBO menunjukkan peningkatan aterosklerosis pada kelinci putih Selandia Baru yang diberi makan kolesterol dan tikus knockout apoE dan memiliki efek menguntungkan pada status redoks jaringan yang relevan. Selain itu, HBO terbukti meningkatkan respons imun pada LDL proinflamasi dan teroksidasi pada tikus *knockout ApoE*. Hipotesis saat ini mendalilkan bahwa HBO mungkin memiliki efek menguntungkan pada pasien diabetes dengan pemulihan reaktivitas vaskular dengan memodulasi produksi vasokonstriktor dan vasodilator dan meningkatkan sensitivitas pembuluh darah dalam faktor-faktor ini. Sebagai pendukung hipotesis ini, HBO ditemukan untuk mengubah ekspresi *siklooksigenase 2* (COX-2) dan *endotel nitric oxide synthase* (eNOS) dalam sistem eksperimental dan oksida nitrat lokal (NO) juga terbukti meningkat pada pasien kaki diabetik yang responsif terhadap terapi HBO. Karena semua faktor risiko aterosklerosis pada pasien diabetes sangat saling terkait, maka potensi efek HBO pada fungsi endotel cukup menjelaskan penurunan signifikan yang ditemukan pada tanda aterosklerotik, glikemik, dan inflamasi. Memang, disfungsi endotel dikaitkan dengan perkembangan retinopati diabetik, nefropati dan aterosklerosis pada pasien dengan diabetes tergantung insulin baik atau tidak.

Kudchodkar BJ *et al*,²³ menyatakan bahwa paparan berulang OHB diharapkan menyebabkan peningkatan pembentukan hidrogen peroksida, reaktan utama untuk pembentukan hipoklor myeloperoksidase yang dikatalisis asam, yang kemudian memodifikasi LDL plasma dan meningkatkan serapan cepat oleh makrofag. Modifikasi HDL yang sama mengurangi kemampuan mereka untuk melaksanakan pelepasan kolesterol dari sel perifer.

Di sisi lain, paparan berulang OHB dapat menginduksi produksi enzim / reagen antioksidan oleh jaringan, termasuk dinding arteri, yang pada gilirannya akan mengurangi pembentukan lipoprotein teroksidasi dan aterosklerosis. Dalam studi tersebut, mereka menyimpulkan bahwa paparan berulang terhadap OHB, betapapun singkatnya, akan menginduksi mekanisme pertahanan antioksidan yang penting untuk mengurangi pembentukan atau meningkatkan regresi lesi aterosklerotik.²⁴

Dengan terapi HBO akan menurunkan kadar kolesterol LDL, dengan mekanisme yang mungkin:

1. Radikal bebas menurun, iskemia menurun, sistem pertahanan antioksidan meningkat sehingga kadar SOD meningkat.²⁶
2. Aktivitas NO meningkat, suatu vasodilator endogen yang kuat.

3. Pemberian O₂ saja dalam pengobatan OHB akan meningkatkan sintesis ATP.

Jika dilihat dari perbedaan rata-rata terapi HBO selama 5 hari, ternyata dapat menurunkan kadar LDL yang signifikan secara statistik. Namun akan lebih bermakna jika dilakukan selama 10 hari.

Dari hasil tersebut ditemukan bahwa, hipotesis penelitian kami terbukti. Sehingga pemberian pengobatan tambahan HBO pada orang sehat dengan kadar kolesterol LDL tinggi bermanfaat.

Beberapa kelemahan dari penelitian ini adalah: 1) Desain penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar tunggal, untuk pasien yang menyadari keberadaan mereka dalam kelompok, 2) Penelitian ini hanya mengamati 10 hari, 3) kurangnya waktu, dana dan penelitian. fasilitas, 4) kita tidak bisa mengatur pola makan mereka karena tidak mengkarantina pasien.

KESIMPULAN

Paparan 2.4 ATA HBO 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara teratur selama 10 hari berturut-turut, menunjukkan penurunan kadar LDL yang signifikan secara statistik pada paparan hari ke-5 dibandingkan dengan nilai dasar. Pada paparan hari ke-10 didapatkan hasil penurunan

LDL yang lebih signifikan dibandingkan hari ke-5.

Paparan 1.3 ATA HBO 100% O₂ 2x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara teratur selama 10 hari berturut-turut, menunjukkan penurunan kadar LDL yang signifikan secara statistik pada paparan hari ke-5 dibandingkan dengan nilai dasar. Pada paparan hari ke-10 didapatkan hasil penurunan LDL yang lebih signifikan dibandingkan hari ke-5.

Penurunan kadar LDL pada kelompok HBO 2,3 ATA 90 menit baik pada hari ke 5 maupun hari ke 10 lebih bermakna dibandingkan pada kelompok HBO 1.3 ATA 60 menit.

SARAN

Diperlukan penelitian longintidinal terhadap tekanan yang berbeda pada pasien pasca stroke iskemik akut

UCAPAN TERIMAKASIH

1. Kepada KALAKESLA Periode 2014- 2015 Kolonel Laut (K)

Dr.James. B.Towoliu SpPD yang telah memberikan kesempatan dan dukungan pada penelitian ini.

2. Kepada Dekan FK UHT Kolonel Laut(purn) Dr

Jati Widodo , M.Kes . SpKl yang telah memberikan support dukungan sehingga penelitian ini dapat terpublikasikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Anwar TB. Dislipidemia sebagai faktor resiko penyakit jantung koroner. *Medan Univ Sumatera Utara*. Diterbitkan online 2004.
2. Thom SR. Terapi oksigen hiperbarik. Di dalam: *Biologi Tekanan Tinggi Komparatif*. CRC Pers; 2016:465-501.
3. SATRIA YY. PENGARUH OKSIGENASIHIPERBARIK TERHADAP AKTIFITAS RADIKAL BEBAS DARAH PRA USIA LANJUT. Diterbitkan online 2001.
4. Dennog C, Hartmann A, Frey G, Speit G. Deteksi kerusakan DNA setelah terapi oksigen hiperbarik (HBO). *Mutagenesis*. 1996;11(6):605-609.
5. Sumur CH. Pengukuran gas jaringan selama paparan oksigen hiperbarik. Di dalam: *Prosiding Konferensi Internasional ke-6 tentang Pengobatan Hiperbarik, 1977*. Pers Universitas Aberdeen; 1977.
6. Calabrese V, Butterfield DA, Scapagnini G, Stella AMG, Maines MD. Regulasi redoks ekspresi protein kejutan panas dengan pensinyalan yang melibatkan oksida nitrat dan karbon monoksida: relevansi dengan penuaan otak, gangguan neurodegeneratif, dan umur panjang. *Sinyal Redoks Antioksidan*. 2006;8(3-4):444-477.
7. Buras J. Mekanisme dasar oksigen hiperbarik dalam pengobatan cedera iskemia-reperfusi. *Klinik Anestesi Int*. 2000;38(1):91-109.
8. Jain KK, Baydin SA. *Buku Ajar Pengobatan Hiperbarik*. Peloncat; 2017.
9. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, dkk. Sebuah studi percontohan oksigen hiperbarik dalam pengobatan stroke manusia. *Stroke*. 1991;22(9):1137-1142.
10. Kurucz I, Morva A, Vaag A, dkk. Penurunan ekspresi heat shock protein 72 di otot rangka pasien dengan diabetes tipe 2 berkorelasi dengan resistensi insulin. *Diabetes*. 2002;51(4):1102-1109.
11. Tang XN, Zheng Z, Yenari MA. Patogenesis cedera otak setelah stroke iskemik. Di dalam: *Stroke Akut*. CRC Pers; 2006:219-236.
12. Arya R, Mallik M, Lakhotia SC. Gen heat shock—mengintegrasikan kelangsungan hidup dan kematian sel. *J Biosci*. 2007;32(3):595-610.
13. Beere HM, Wolf BB, Cain K, dkk. Protein kejutan panas 70 menghambat apoptosis dengan mencegah perekrutan procaspase-9 ke apoptosom Apaf-1. *Biola Sel Nat*. 2000;2(8):469-475.
14. Lee KJ, Kim YM, Kim DY, dkk. Pelepasan protein kejutan panas 70 (Hsp70) dan efek Hsp70 ekstraseluler pada ekspresi matriks metaloproteinase-9 dalam sel monositik U937 manusia. *Exp Mol Med*. 2006;38(4):364-374.
15. Pockley AG. Protein kejutan panas dalam kesehatan dan penyakit: target terapeutik atau agen terapeutik? *Pakar Rev Mol Med*. 2001;3(23):1-21.
16. Ciecierski M, Piotrowicz R, Jawieñ A. Mikrosirkulasi kulit pada pasien diabetes tipe 2. *Acta Angiol*. 2001;7(3-4):69-78.
17. Nogawa S, Forster C, Zhang F, Nagayama M, Ross ME, Iadecola C. Interaksi antara sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi dan siklooksigenase-2 setelah iskemia serebral. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(18):10966-10971.
18. Hankey GJ, Bennett MH, Wasiak J, French C, Kranke P, Schnabel A. Terapi oksigen hiperbarik untuk stroke iskemik akut. *Stroke*. 2006;37(7):1953-1954.
19. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, dkk. Ekspresi Mn-SOD dan Bcl-2 setelah oksigenasi hiperbarik berulang. Di dalam: *Edema Otak XI*. Peloncat; 2000:285-290.
20. Yin W, Badr AE, Mychaskiw G, Zhang JH. Regulasi turun COX-2 terlibat dalam pengobatan oksigen hiperbarik dalam model iskemia serebral fokal sementara tikus. *Otak Res*. 2002;926(1-2):165-171.
21. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Radikal bebas dan antioksidan dalam fungsi fisiologis normal dan penyakit manusia. *Biokimia Sel Biochem Int J*. 2007;39(1):44-84.
22. Buras JA, Stahl GL, Svoboda KKH,

- Reenstra WR. Oksigen hiperbarik menurunkan regulasi ekspresi ICAM-1 yang diinduksi oleh hipoksia dan hipoglikemia: peran NOS.*Am J Physiol Physiol*. Diterbitkan online 2000.
23. Kudchodkar BJ, Pierce A, Dory L. Pengobatan oksigen hiperbarik kronis memunculkan respons anti-oksidan dan melemahkan aterosklerosis pada tikus knockout apoE.*Aterosklerosis*. 2007;193(1):28-35.
24. Kudchodkar B, Jones H, Simecka J, Dory L. Pengobatan oksigen hiperbarik melemahkan respons pro-inflamasi dan kekebalan pada tikus knockout apolipoprotein E.*Klin Immun*. 2008;128(3):435-441.
25. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, dkk. Potensi manfaat terapi oksigen hiperbarik pada aterosklerosis dan kontrol glikemik pada pasien dengan kaki diabetik.*Endokrynol Pol*. 2010;61(3):275-279.
26. Kim YS, Han JA, Cheong TB, Ryu JC, Kim JC. Efek perlindungan protein kejut panas 70 terhadap stres oksidatif pada fibroblas kornea manusia.*J Korean Med Sci*. 2004;19(4):591-597.