

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN
RISET PEMBINAAN TENAGA PENGAJAR KESEHATAN
TAHUN 2014**



**HUBUNGAN KANDUNGAN
PYRIDINIUM CROSSLINKS URIN
DENGAN PANJANG BADAN NEONATUS
DI RSIA ANDINI KOTA PEKANBARU**

Oleh:

**Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si
Alkausyari Aziz, SKM, M.Kes
Sri Widia Ningsih, M.Si**

**DIBIYAI DENGAN DANA
DAFTAR ISIAN PELAKSANAAN ANGGARAN (DIPA) KEMENTERIAN
KESEHATAN RI POLITEKNIK KESEHATAN KEMENTERIAN
KESEHATAN TAHUN TA 2014 SESUAI SURAT PERJANJIAN
PELAKSANAAN PENELITIAN NOMOR LB.01.01.05.0653/2014
TANGGAL 20 MEI 2014**

PRAKATA

Dengan nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, segala puji dan syukur kami ucapkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan Penelitian RSBINAKES. Laporan ini merupakan laporan akhir dari penelitian “Hubungan Kandungan *Pyridinium Crosslinks* Urin dengan Panjang Badan Neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru”.

Kami mengucapkan terima kasih kepada Direktur Poltekkes Kemenkes Riau yang telah memberikan kesempatan untuk melaksanakan penelitian melalui program RISBINAKES 2014. Terima kasih juga kami sampaikan kepada Kepala Unit Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Poltekkes Kemenkes Riau, Ketua Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Riau yang telah memberikan dukungan dalam proses penelitian ini sehingga dapat berjalan lancar.

Akhirnya kami mengucapkan terima kasih kepada Direktur dan staf RS Andini yang telah memberi izin dan memfasilitasi dalam pengambilan sampel penelitian. Kami juga mengucapkan terimakasih kepada Pimpinan Prodia dan staf atas bantuan menganalisis sampel penelitian. Semoga Allah swt membalasi kebaikan Bapak/Ibu semua dengan yang lebih baik. Mudah-mudahan penelitian ini bermanfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Pekanbaru, Desember 2014

Peneliti

LEMBAR PENGESAHAN

Nama Peneliti Utama : Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si
Nama Peneliti I : Alkausyari Aziz, SKM, M.Kes.
Nama Peneliti II : Sri Widia Ningsih, M.Si
Judul Penelitian : Hubungan Kandungan *Pyridinium Crosslinks Urin*
dengan Panjang Badan Neonatus di RSIA Andini Kota
Pekanbaru

Mengesahkan,
Direktur Poltekkes



Peneliti Utama

Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si
NIP 197008282001122002

Abstrak

ASLIS WIRDA HAYATI, ALKAUSYARI AZIZ, SRI WIDIA NINGSIH. Hubungan Kandungan *Pyridinium Crosslinks* Urin dengan Panjang Badan Neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kandungan *pyridinium crosslinks* urin dengan panjang badan neonatus di RSIA Andini Pekanbaru. Jumlah sampel penelitian *crosssectional* ini sebanyak 35 neonatus. *Pyridinium crosslinks* dan creatinin urin sampel dianalisis di Laboratorium Klinik Prodia Jakarta menggunakan Spektrofotometer. Penelitian dilakukan pada bulan Januari-Desember 2014. Status gizi diolah menggunakan WHO *AnthroPlus* 2007, pengolahan data lainnya menggunakan program *Excel* 2007 dan *SPSS 20.0 for windows*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 22.9% neonatus adalah stunted (z-skor PB/U). Berdasarkan Uji t independent diketahui bahwa kandungan *Pyridinium crosslinks* neonatus dengan panjang badan <48 cm berbeda sangat nyata dengan neonatus dengan panjang badan ≥48 cm ($p < 0.01$) yaitu 982.9 ± 61.6 vs 594.1 ± 266.1 nmol/mmol Cr. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk kelompok umur 6 bulan dan 12 bulan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Kata kunci: neonatus, panjang badan, pertumbuhan linier, *pyridinium crosslinks*, urin

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar	2
Personalia Peneliti	3
Pernyataan dan Pengesahan oleh Pimpinan Institusi	4
Abstrak	5
Daftar Isi	6
1. PENDAHULUAN	7
2. <i>STATE OF THE ART</i>	13
Kolagen	13
Metabolisme Tulang (Pemodelan Tulang)	16
Marker Pergantian Tulang dan Tulang Rawan	17
Potensi Kegunaan Marker Tulang	18
Marker-marker Resorpsi Tulang	19
Pyridinium Crosslinks sebagai Marker Degradasi Kolagen	20
Persiapan Sampel	21
Kolektor Urin Pediatric	22
Crosslink, Pertumbuhan, dan Gizi	22
Kemajuan Terakhir dalam Metodologi	24
Crosslinks Bebas pada Anak-anak	26
3. PERUMUSAN MASALAH	27
4. TUJUAN	28
5. METODE PENELITIAN	28
Disain	28
Tempat dan Waktu Penelitian	28
Populasi dan Sampel	29
Variabel	29
Definisi Operasional	29
Cara Pengumpulan Data	30
Instrumen, Bahan dan Cara Kerja	30
Prosedur Penelitian	31
Pengolahan dan Analisis Data	34
6. HASIL DAN PEMBAHASAN	35
Karakteristik Sampel	35
Hubungan <i>Pyridinium Crosslinks</i> dan Panjang Badan Neonatus....	36
7. KESIMPULAN DAN SARAN	41
8. DAFTAR PUSTAKA	42
9. LAMPIRAN	48

Latar Belakang

Stunting merupakan salah satu masalah gizi global, terutama di negara-negara berkembang termasuk di Indonesia. Namun, penelitian tentang *stunting* masih sedikit. Paling banyak adalah penelitian tentang *underweight*. WHO (2001) melaporkan bahwa prevalensi *stunting* global anak balita sekitar 33% di negara-negara berkembang, namun sangat bervariasi di antara mereka. Berdasarkan data tahun 2000, prevalensi anak balita *stunting* di Afrika Timur (48%)¹ adalah yang tertinggi di dunia, urutan berikutnya adalah Asia Tengah bagian Selatan (44%), Afrika Barat (35%), Asia Tenggara (33%), dan Amerika Tengah (24%), Afrika Utara (20%), Karibia (19%), dan Amerika Utara (13%). Lima tahun kemudian, WHO *Statistical Information System* (2006) melaporkan bahwa berdasarkan data tahun 2002, prevalensi *stunting* anak balita di Indonesia sebanyak 42.2%. Kemenkes (2008) dan Kemenkes (2010) melaporkan berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas), prevalensinya berturut-turut 36.8% dan 35.6%². Kemudian, Soekirman (2011) mengungkapkan bahwa dengan jumlah tersebut Indonesia menurut WHO tercatat menduduki peringkat ke-5 terbanyak *stunting* di dunia (keadaan ini hanya lebih baik dari India, Tiongkok, Nigeria dan Pakistan).

Prevalensi *stunting* anak baduta (0-2 tahun) lebih besar dibanding anak balita (0-5 tahun). Usia 6-11 bulan adalah waktu yang sangat rentan karena bayi baru belajar makan (*Academy for Educational Development of Africa* 2004). Prevalensi *stunting* paling banyak terjadi pada kelompok usia 12-23 bulan (Kemenkes 2010). Bhutta *et al.* (2008) melaporkan bahwa dari studi *review* di 36 negara diketahui bahwa prevalensi *stunting* anak di bawah satu tahun sebanyak 40% dan prevalensi *stunting* anak di bawah dua tahun mencapai 54%. Kemenkes (2010) melaporkan bahwa prevalensi *stunting* anak di bawah satu dan dua tahun masing-masing sebanyak 32.1 dan 41.5%. Jalil *et al.* (1993) menyimpulkan bahwa *stunting* biasanya mulai terjadi ketika anak berumur 4-6 bulan. Schmidt *et al.* (2002) menyimpulkan bahwa pertumbuhan linier mulai tersendat-sendat pada anak berumur 6-7 bulan. Waterlow dan Schürch (1994) menyimpulkan bahwa anak umumnya menjadi *stunting* ketika berumur 2 atau 3 tahun, namun proses perlambatan pertumbuhan linier sebenarnya dimulai jauh lebih awal yaitu usia 2

¹ Prevalensi *stunting* > 20% dianggap tinggi dan merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat (WHO 2006)

² Total anak balita Indonesia sebanyak 23 juta, 7.6 juta (35.6 %) diantaranya *stunting* (Kemenkes 2010)

atau 3 bulan. Adapun pada anak-anak yang tumbuh dengan normal, pertumbuhan cepat dimulai pada usia 3 bulan dan berakhir pada usia 12-18 bulan, sementara itu pertumbuhan lambat sedikit lebih belakangan dan dapat belum berakhir hingga usia 24 bulan (Soetjningsih 1998). Lebih jauh WHO (2001) melaporkan bahwa semakin awal anak-anak menjadi *stunting*, semakin parah hambatan pertumbuhan mereka.

Stunting pada anak dapat berdampak negatif terhadap perkembangan kognitif, emosi, perilaku, pendidikan, bahkan produktifitas dan penyakit ketika mereka dewasa. *Stunting* pada anak sering dikaitkan dengan buruknya perkembangan kognitif dan motorik (WHO 2001). *Stunting* pada anak sebelum berusia 2 tahun dapat menimbulkan emosi dan perilaku yang kurang baik (Walker 1991). *Stunting* berkaitan dengan IQ yang lebih rendah pada anak-anak pra-sekolah dan anak-anak usia sekolah (Alive & Thrive 2010). Selain itu Walker (1991) menyimpulkan pula bahwa *stunting* pada usia 3 tahun dapat memperpanjang masa studi di sekolah dasar (1.6 tahun pada laki-laki & 1.3 tahun pada perempuan) dibanding anak tidak *stunting*. Andersen *et al.* (1993) menyimpulkan bahwa ibu yang *stunting* cenderung melahirkan anak dengan berat bayi lahir rendah (BBLR) dan *stunting*. Bhutta *et al.* (2008) menyimpulkan bahwa anak yang *stunting* dapat menjadi orang dewasa *stunting* (termasuk menjadi ibu-ibu yang *stunting*). Alive dan Thrive (2010) menyimpulkan bahwa produktivitas tenaga kerja yang diukur berdasarkan upah berbeda berdasarkan status *stunting*. WHO (2010) menyimpulkan bahwa anak yang *stunting* dapat menimbulkan berat badan lebih ketika dewasa. Panjang badan menurut umur pada usia anak dua tahun adalah prediktor terbaik kualitas sumberdaya manusia (*human capital*) (Alive & Thrive 2010).

Stunting cermin dari masalah gangguan pertumbuhan pada usia dini karena faktor gizi dan faktor non-gizi. *Stunting* terkait dengan gangguan pada proses pertumbuhan linier (Frongillo 1999). WHO (2010) melaporkan bahwa pertumbuhan terhambat mencerminkan proses kegagalan untuk mencapai potensi pertumbuhan linier sebagai hasil kesehatan tidak optimal dan/atau kondisi gizi. Alive dan Thrive (2010) melaporkan bahwa selama tahun pertama setelah lahir, kebutuhan zat gizi untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan yang cepat sangat tinggi. WHO (2001) melaporkan bahwa penyebab *stunting* di negara berkembang meliputi ASI yang tidak cukup, kualitas dan kuantitas MP-ASI yang tidak cukup; gangguan penyerapan zat gizi karena infeksi/parasit di intestinal; atau

kombinasi dari faktor-faktor penyebab tersebut. Frongillo (1999) menyimpulkan bahwa faktor penyebab *stunting* yang penting yaitu: 1) defisiensi zat gizi (energi, makronutrien, dan mikronutrien); 2) infeksi (luka pada gastrointestinal mukosa, efek sistemik, dan imunisasi); dan 3) interaksi ibu-anak (gizi ibu dan cadangan pada waktu lahir, dan perilaku dalam berinteraksi), yang dipengaruhi oleh sosial ekonomi/tingkat pendidikan keluarga. WHO (2010) melaporkan bahwa pada populasi, tingginya kejadian *stunting* berhubungan dengan kondisi sosial ekonomi yang buruk yang meningkatkan risiko terpapar kondisi buruk seperti sakit dan/atau praktik makan yang tidak tepat. Di sisi lain, infeksi berkontribusi melalui luka pada mukosa gastro-intestinal, menyebabkan malabsorpsi, terutama mikronutrien, dan peningkatan permeabilitas terhadap antigen dan bakteri. Waterlow (1994) menyimpulkan pula bahwa efek sistemik infeksi, dimediasi oleh sitokin, mengakibatkan kehilangan nutrisi yang berlebihan. Lebih jauh Specker *et al.* (1986) menyimpulkan bahwa faktor ras, umur, musim, dan diet memberi efek signifikan pada hormon pengatur pertumbuhan pada masa bayi. Cowin dan Raton (2001) menyimpulkan bahwa *stunting* disebabkan hormon, genetik, dan metabolisme. Yuliana (2007) menyimpulkan bahwa faktor penting dalam keluarga yang turut menentukan pertumbuhan anak yaitu pendidikan orang tua, pengetahuan gizi ibu, besar keluarga, gaya pengasuhan orang tua, dan pendapatan per kapita.

Beberapa temuan yang berhubungan dengan *stunting* antara lain oleh Vaughan *et al.* (1981) yang menyimpulkan bahwa pemberian MP-ASI yang difortifikasi dapat meningkatkan panjang badan pada populasi yang rawan pangan. Lebih jauh, Bhutta *et al.* (2008) menyimpulkan bahwa penyediaan MP-ASI yang difortifikasi dapat meningkatkan panjang badan anak, namun peningkatan tersebut sangat kecil. Selain itu, Remans *et al.* (2011) menyimpulkan bahwa gabungan intervensi sektor kesehatan dengan upaya untuk meningkatkan mata pencaharian di sembilan negara Sub-Sahara Afrika selama 3 tahun untuk mengurangi *stunting* belum berhasil. Di beberapa daerah di Indonesia, sudah ada penelitian *stunting* dengan peubah yang belum komprehensif. Misalnya, penelitian Schmidt *et al.* (2002) menyimpulkan bahwa pada populasi pedesaan di Jawa Barat, asupan makanan pendamping ASI secara positif berasosiasi dengan peningkatan panjang badan bayi. Penelitian Kusharisupeni (2006) di dua kecamatan di Kabupaten Indramayu menyimpulkan bahwa semua kelompok status kelahiran (normal, prematur, *intra uterine growth retardation*) berkontribusi

terhadap terjadinya *stunting* pada umur 12 bulan. Rahayu (2012) menyimpulkan bahwa kejadian *stunting* pada usia 6-12 bulan di Kota dan Kabupaten Tangerang memiliki hubungan yang signifikan dengan tinggi badan ayah, tinggi badan ibu, berat lahir, panjang badan lahir, usia kehamilan ibu ketika bayi lahir, pendidikan ayah dan pendidikan ibu. Wahdah (2012) menyimpulkan bahwa faktor risiko *stunting* anak 6-36 bulan di Kecamatan Silat Hulu Kabupaten Kapuas Hulu Provinsi Kalimantan Barat adalah pendapatan, jumlah anggota rumah tangga, tinggi badan ayah, tinggi ibu dan pemberian ASI eksklusif. Ulfani *et al.* (2011) menganalisis data Riskesdas 2007 dan menyimpulkan bahwa faktor ekologi yang berpengaruh terhadap *stunting* anak balita adalah produk domestik regional bruto (PDRB)/kapita, tingkat pendidikan, tingkat kemiskinan, perilaku higiene, dan pemanfaatan posyandu.

Urin terkait dengan fungsi ginjal. Muryawan, Raditi (2011) dan Kartawinata, Hilmanto, Nataprawira (2012) menjelaskan bahwa kekurangan gizi melibatkan masalah pada seluruh organ, diantaranya risiko gangguan ginjal. Penilaian fungsi ginjal dilakukan dengan menghitung perkiraan laju filtrasi glomerulus (LFG) menggunakan penanda fungsi ginjal di antaranya kreatinin. Kreatinin dipengaruhi oleh massa otot, sehingga menimbulkan variabilitas kadar kreatinin anak pada berbagai usia. Kadar kreatinin akan meningkat di atas nilai normal bila ginjal sudah mengalami penurunan LFG lebih dari 50% atau disebut *creatinine-blind range*.

Sebelumnya, penelitian mengenai perbedaan kadar kreatinin pada anak dengan status gizi normal dan gizi kurang menggunakan penilaian status gizi berdasarkan kriteria *National Center for Health Statistics* (NCHS) 1977. Saat ini penilaian status gizi menggunakan WHO *Child Growth Standards* (WCGS) yang mewakili populasi dunia termasuk Indonesia. Penelitian di Bangladesh menunjukkan bahwa prevalensi anak dengan *stunting* berdasarkan kriteria WCGS lebih besar dibandingkan dengan NCHS.

Kreatinin berasal dari metabolisme protein, baik dari makanan maupun dari otot. Kreatinin dapat digunakan untuk perkiraan LFG karena molekul kreatinin berukuran kecil dan terlarut dalam plasma sehingga akan mengalami filtrasi melalui glomerulus dan sebagian disekresi oleh sel-sel tubulus proksimal. Pada anak dengan status gizi kurang dan penyakit kronik akan terjadi penurunan massa otot sehingga kreatinin akan lebih rendah dibandingkan dengan anak status gizi normal. Hal ini dapat mempengaruhi penilaian fungsi ginjal berdasarkan kreatinin.

Hasil penelitian Kartawinata, Hilmanto, Nataprawira (2012) menunjukkan kadar kreatinin serum pada kelompok anak status gizi kurang lebih rendah dibandingkan dengan gizi normal.

Pyridinium crosslinks urin dibuang selama pelepasan kolagen matang, bisa digunakan sebagai *biomarker* dari resorpsi (pelepasan sel atau jaringan dengan penyusunan secara bertahap menjadi senyawa-senyawa kecil dan tersebar dalam sirkulasi) tulang. Beberapa *marker* biokimia dari resorpsi tulang bisa dianalisa secara klinis menggunakan kondisi dan perlakuan yang mempengaruhi metabolisme tulang. *Marker* dari pembentukan tulang termasuk osteokalsin, posfatase alkali tulang spesifik, dan propeptida yang diturunkan dari kolagen tipe I, semuanya memiliki kekurangan dalam pengukuran sampel serum; sementara *marker* dari resorpsi tulang, termasuk kalsium, hidroksiprolin, hidroksilisin glikosida, telopeptida, dan *pyridinium crosslinks* kolagen dapat diukur dalam urin. Sampai saat ini, hidroksiprolin urin merupakan *marker* yang terbaik dalam resorpsi tulang. Namun hidroksiprolin urin dipengaruhi oleh asupan diet, dimetabolisme secara ekstensif di dalam hati, dan tidak spesifik untuk kolagen tulang. *Pyridinoline* (Pyr) dan *deoxypyridinoline* (Dpyr) merupakan senyawa *pyridinium* yang tidak bisa dikurangi yang berikatan silang dengan rantai kolagen matang dengan matriks ekstraselular dan dilepaskan ke dalam sirkulasi selama resorpsi kolagen. Tidak seperti hidroksiprolin, ekskresi Pyr dan Dpyr dari urin tidak dipengaruhi oleh asupan diet dan lebih khusus untuk resorpsi kolagen tulang pada usia dewasa, 30-40% *pyridinium crosslinks* muncul pada urin dengan ditandai pembentukan peptida. Dalam penelitian Husain *et al.* (1999) menyimpulkan bahwa ekskresi Pyr dan Dpyr pada anak usia sekolah dasar lebih tinggi dibandingkan usia dewasa. Ada beberapa penelitian yang melaporkan bahwa sejumlah *crosslinks* bebas yang diekskresikan dalam urin yang berhubungan dengan laju pembentukan tulang. Dengan pemikiran ini, ada konsistensi total Pyr dan Dpyr dalam data normatif dari anak-anak dengan status gizi baik di Eropa.

Pyridinium dan *deoxypyridinium* dibangun sebagai pengikat silang (*crosslinker*) intramolekul selama pematangan kolagen. Shaw *et al.* (1995) menjelaskan bahwa ada beberapa data pada *marker* urin dalam pelepasan kolagen pada anak. Terdapat kisaran normal untuk *pyridinoline* and *deoxypyridinoline* urin pada anak dimana terdapat ekskresi yang tinggi dari *pyridinium cross-linking* asam amino.

Untuk mengukur pertumbuhan tulang pada anak yang sehat, level Pyr dan Dpyr urin sangat spesifik sebagai marker resorpsi tulang, dipelajari pada 192 anak-anak sehat berusia 3-14 tahun. Pada anak-anak sehat usia 3-5 tahun, level Pyr urin 1 kali lebih tinggi dibanding orang dewasa yang sehat (238.3 +/- 22.7 pmol/mumol kreatinin (Cr) pada anak laki-laki and 261.8 +/- 14.2 pmol/mumol Cr pada anak perempuan) dan level ini menurun secara berangsur seiring usia. **Pada anak laki-laki, level urin Pyr mulai meningkat pada usia 10 tahun dan menjadi memuncak 2 tahun setelahnya lalu menurun sesudahnya. Pada anak perempuan level urin Pyr menurun setelah usia 11 tahun.** Usia dalam hubungannya dengan perubahan level urin DPyr memiliki keterkaitan dengan level urin Pyr. Studi lebih lanjut tentang level urin Py dan DPyr dalam 17 anak-anak dengan kekurangan *growth hormone* (GH) dan mulai diperlakukan dengan terapi GH. Setelah 2-3 bulan terapi GH, diamati terdapat 1,3 kali peningkatan pada level Pyr dan Dpyr urin. Hasil ini menunjukkan bahwa resorpsi tulang pada anak-anak relatif meningkat daripada orang dewasa, bahwa **level Pr dan DPyr meningkat selama masa pubertas ketika laju pertumbuhan meningkat dan resorpsi tulang pada anak-anak diakselerasi dengan GH** (Fujimoto, Kubo, Tanaka, Miura, & Seino 1995).

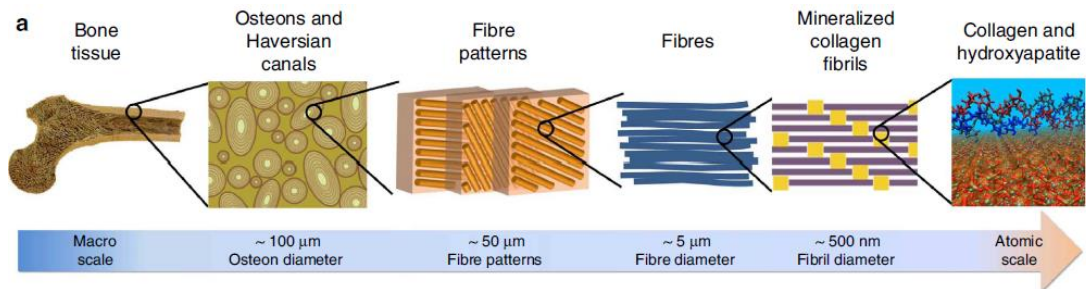
Pemerintah Indonesia sudah membuat kebijakan untuk menurunkan prevalensi *stunting* antara lain melalui perbaikan gizi 1 000 hari pertama kehidupan (Gerakan 1 000 HPK) atau *Scaling Up Nutrition* (SUN) (Bappenas 2012). Upaya mengatasi masalah *stunting* di Indonesia memerlukan informasi tentang indikator yang meyakinkan (*convincing*) sehingga *stunting* dapat diketahui sejak usia dini. Sehubungan hal tersebut, penelitian ini menganalisis *pyridinium crosslinks* urin neonatus di RSIA Andini Pekanbaru.

State of The Art

Kolagen

Rancangan mikro tulang memiliki pori, metabolisme, mineral dan kolagen (Carrin *et al.* 2006). Selama proses pembentukan tulang molekul kolagen dirakit kedalam jaringan fibril (urat saraf) yang dimineralisasi melalui pembentukan kristal apatite (yang mengandung kalsium posfat). Kolagen dan mineral hidroksiapatite (HAP) merupakan blok pembangun tulang manusia. (Nair *et al.* 2013).

Gambar 1. Susunan struktur tulang mulai dari kerangka skala makro sampai



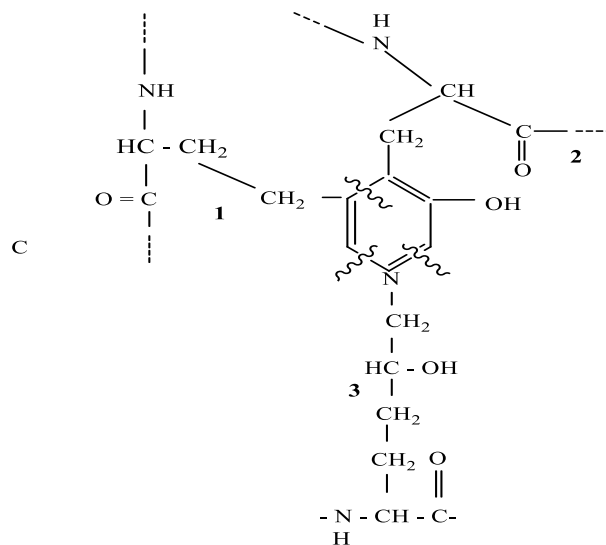
kolagen skala nano dan HAP

Kolagen dibentuk sebagai rantai (benang potongan pendek) yang menyilang kedalam heliks lapis tiga (senar). Lapisan atas ini akan terikat bersama-sama kedalam urat saraf. Urat saraf kemudian disusun dalam lapisan, dan kristal mineral akan disimpan di antara lapisan (Young 2003).

Kolagen adalah unik dalam jumlah pasca-ribosom modifikasi yang terjadi selama biosintesis dan pengolahan untuk membentuk fibril kolagen tidak larut. Salah satu modifikasi awal, hidroksilasi dari residu prolin dan lisin untuk membentuk hydroxyproline dan hydroxylisine, terjadi dalam retikulum endoplasma kasar dan diikuti oleh glikosilasi residu hidroksilin tertentu untuk membentuk O-glikosida terkait. Kolagen urat saraf disintesis sebagai prekursor-prekursor, prokolagen-prokolagen yang lebih besar, dengan polipeptida ekstensi pada setiap ujung molekul. Asosiasi dari tiga rantai prokolagen dan penutupan helix didorong oleh pembentukan ikatan disulphida dalam propeptide C-terminal. Pembentukan heliks mencegah reaksi enzim lanjut dan molekul procollagen diangkut ke Golgi yang mana tambahan karbohidrat-tambahan terjadi pada bagian non-heliks dari molekul. Berikutnya sekresi prokolagen tersebut, suatu proses aktif yang melibatkan elemen cytoskeletal, N- dan C-terminal propeptides dikeluarkan oleh protease spesifik dan molekul heliks spontan berasosiasi menjadi fibril berisi *array* yang menimbulkan pola pita karakteristik yang terlihat dalam mikroskop elektron.

Peptida ekstensi, khususnya bagian C-terminal, dilepaskan ke dalam darah dan dapat diukur sebagai indikator tingkat produksi kolagen (*vide infra*) (Robin 1994).

Perakitan ekstraseluler kolagen yang merupakan modifikasi enzimatik yang terakhir adalah deaminasi oksidatif dari residu lysine spesifik atau residu pada bagian akhir molekul oleh enzim yang membantu perbaikan, lysyl oxidase (Robins 1988). Jaringan dengan suatu perputaran tinggi atau dari pertumbuhan individu akan mempunyai suatu proporsi lebih tinggi dari *intermediate*/antara crosslinks tetapi crosslinks dewasa akan hadir di jaringan muda (Robins 1994).



Gambar 2. Ikatan silang Kovalen Kolagen. A. Reaksi Oksidase Lysyl. B. Ikatan silang Aldol C. Ikatan silang kovalen lanjut pada kolagen dibentuk dari Allysin 1) Hidroksialisin 2) Hidroksilisin

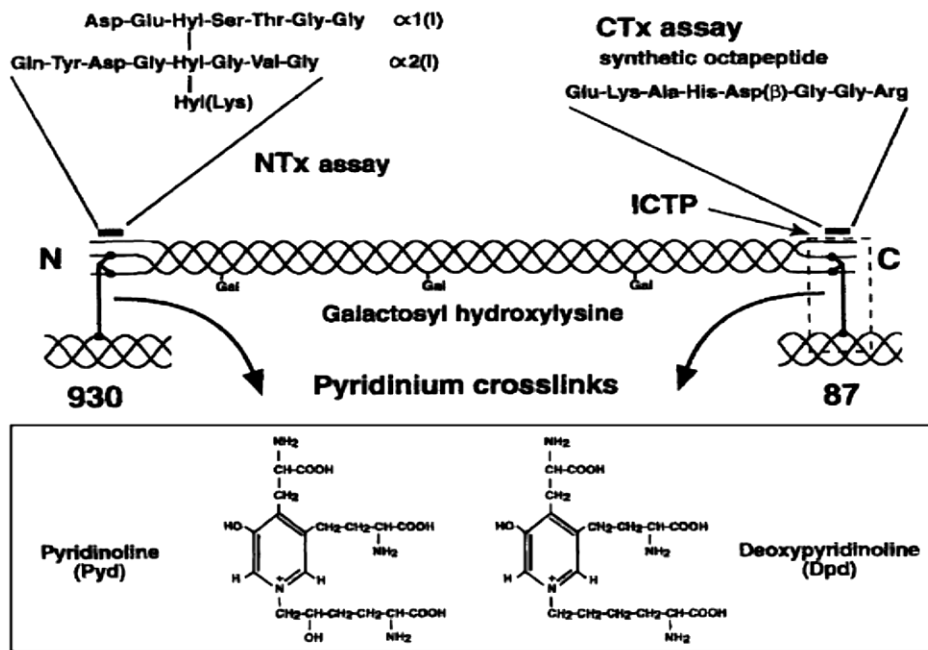
Sampai sekarang ini, kurang lebih 15 secara genetik berbeda jenis dari kolagen dikenal, tapi banyak dari ini adalah kuantitatif kecil dengan fungsi tertentu sering dicapai melalui asosiasi dengan jenis urat syaraf (fibrillar) utama. Yang terakhir diwakili oleh kolagen tipe I, konstituen utama dari kolagen tulang dan kulit, tipe II hadir di semua kartilago (tulang rawan), dan kolagen type III yang pada dasarnya tidak ada dari tulang tetapi yang didistribusikan secara luas dalam jaringan paling lembut (Robin 1994).

Kolagen distabilisasikan dengan pembentukan ikatan silang kovalen antara ujung molekul kolagen dan posisi heliks dari molekul kolagen. Terdapat dua molekul berikatan silang, pyridinolin (PYD) dan deoxypyridinoline (DPD) (Gambar 3). Residu ini memiliki peranan dalam menstabilisasi molekul kolagen dengan ikatan silang intra molekul. Ikatan silang dibentuk secara ekstraseluler

setelah molekul kolagen masuk ke dalam matriks dan dilepaskan dari tulang selama resorpsi tulang atau pemutusan kolagen. PYD didistribusikan secara luas pada jaringan penghubung termasuk tulang dan tulang rawan.

Gambar 3. Marker resorpsi tulang berdasarkan fragment kolagen (Robin 1999)

Di sisi lain, DPD terdapat pada tulang, dentin, aorta dan ligamen.



Komposisi DPD berkisar 21% dari total ikatan silang pada tulang. Sekitar 40-50% ikatan silang ada pada saat pembentukan 30-40% dengan sejumlah peptida kecil (<1000 Da) dan sisanya sebagai fragmen peptida (1-10 kDa). Molekul ikatan silang hanya ditemukan pada kolagen yang matang, ekskresi dari molekul-molekul ini pada urin menggambarkan degradasi dari kolagen matang yang tidak mewakili pembentukan kolagen tulang yang baru (Swaminathan 2001).

PYD dan DPD dapat diukur dengan menggunakan HPLC dengan detektor *fluorescent* setelah sampel dihidrolisa untuk mengukur total atau tanpa hidrolisa untuk mengukur ikatan silang bebas (Swaminathan 2001).

Metabolisme Tulang (Pemodelan Tulang)

Pada saat tertentu, sebagian besar kerangka akan inaktif. Sesuatu yang tidak teridentifikasi menunjukkan suatu sinyal (atau kombinasi sinyal) yang masih

belum diketahui sebagai siklus metabolisme (Gambar 4). Siklus dimulai dengan melibatkan prekursor sumsum sel-sel darah putih dari inti tulang sel-sel pengabsorpsi yang disebut osteoclast yang berada pada permukaan tulang, suatu batas (secara acak) di bawah osteoclast, yang dilapisi oleh sel. Ke dalam ruang subseluler ini, osteoclast menghasilkan hidrogen, ion, laktat dan enzim proteolitik yang mencirikan matriks protein tulang dan pelepasan kalsium dan mineral tulang lainnya. Setelah osteoclast menggali lubang resorpsi (yang kosong), maka sel-sel pembentuk tulang yang disebut osteoblast mengidentifikasi precursor jaringan penghubung dan mulai mengisi kekosongan dengan matriks protein yang disebut osteoid yang kemudian menjadi tulang baru yang telah termineralisasi.

Metabolisme diatur oleh faktor lokal dan sistemik termasuk tekanan elektrik dan mekanik, (hormon paratiroid, hormon tiroid, vitamin D, dan metabolitnya, estrogen, endrogen, kortisol, kalsitonin, dan hormon pertumbuhan seperti insulin dan sitokinin). Metabolisme mengambil peranan hanya pada permukaan tulang dan lebih dekat dengan paket lokal yang terkoordinasi. Sel-sel yang terlibat dalam sebahagian metabolisme merupakan unit multiselular atau unit metabolik tulang (BMU). **Dalam suatu tipe siklus metabolisme, resorpsi memakan waktu 7-10 hari, sedangkan pembentukan memakan waktu 2-3 bulan. Secara keseluruhan 10% dari tulang diganti setiap tahun.** Cancellous (jaringan tulang yang memiliki pori) hanya membentuk 20% massa kerangka, tetapi 80% permukaan tulang merupakan tulang Cancellous (tulang yang memiliki poros). Oleh karenanya, tulang Cancellous memetabolisme lebih aktif dan memetabolisme lebih cepat dibandingkan tulang Cortical (jaringan tulang pada lapisan luar yang lebih keras).

Proses dari metabolisme tulang terjadi secara berpasangan. Maksudnya bahwa pembentukan tulang berhubungan dengan resorpsi tulang, dan jarang terjadi pengecualian. Proses pasangan harus terjadi secara seimbang, yang menunjukkan jumlah tulang yang dilepas akan tergantikan secara komplit. Faktanya, setelah 35-40 tahun, setiap saat siklus metabolisme dilengkapi akan terdapat sejumlah tetap tulang yang hilang dikarenakan jumlah tulang yang terbentuk kurang dari jumlah yang dilepaskan oleh resorpsi. Defisiensi estrogen dan regulasi kerangka yang abnormal akan menambah laju metabolisme dan menonjolkan ketidakseimbangan (Watts 1999).

Resorption:
osteoclasts

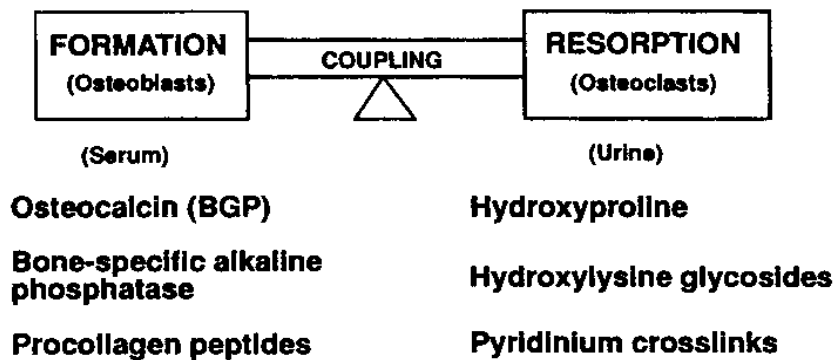
Formation
osteoblasts



Gambar 4. Skema yang menggambarkan siklus Metabolisme tulang

Marker Pergantian Tulang dan Tulang Rawan

Tulang mengalami terus-menerus pergantian untuk memperbaiki celah minor dan untuk memelihara integritas strukturalnya. Proses ini terjadi ketika dilokalisir peristiwa resapan dalam tulang oleh osteoblasts. Seperti digambarkan pada Gambar 5, tahap resorptif dan perkembangan (formative) adalah pasangan erat dengan serangkaian mekanisme yang belum sepenuhnya dijelaskan. Juga diringkas dalam Gambar 5, adalah penanda biokimia utama yang tersedia untuk menilai pergantian tulang, yang sebagian besar didasarkan pada metabolisme kolagen dan telah diperkenalkan.



Gambar 5. **Other potential markers:** Tartrate resistant acid phosphatase; Bone sialoprotein (BSP); Osteopontin; Osteonectin; alpha 2-HS glycoprotein
 Marker-marker biokimia metabolisme tulang marker-marker utama yang tersedia untuk mengukur proses gabungan formasi dan resorpsi tulang ditunjukkan bersama-sama dengan marker-marker (penanda) potensial lainnya.

Potensi Kegunaan Marker Tulang

1. Memprediksi laju kehilangan tulang
 Secara teori, marker biokimia bisa memprediksi ketidakseimbangan antara pembentukan tulang dengan resorpsi tulang, dengan begitu laju kehilangan tulang bisa diprediksi.
2. Memprediksi resiko keretakan
 Pasien dengan kasus retak tulang menunjukkan bahwa resorpsi tulangnya lebih tinggi dan pembentukan tulangnya lebih rendah. Ini mengindikasikan mungkin terjadi suatu respon keretakan.
3. Menyeleksi pengobatan
 Beberapa jenis obat yang tersedia untuk mencegah dan mengobati osteoporosis kebanyakan merupakan senyawa antiresorptif dan beberapa merupakan penstimulasi pembentukan tulang (senyawa anabolik). Pasien dengan metabolisme tulang yang tinggi cenderung merespon perlakuan antiresorptif dan pasien dengan metabolisme rendah akan cenderung merespon senyawa anabolik.
4. Memprediksi respon untuk pengobatan
 Efektifitas pengobatan osteoporosis dapat diprediksi dengan mengukur densitas mineral tulang. Namun ini mungkin akan memakan waktu 12-24 bulan sebelum perubahan signifikan dapat dideteksi. **Marker biokimia dapat**

melakukannya dengan lebih cepat dan akan sangat membantu dalam mengukur respon dalam pengobatan (Swaminathan, 2001)

Marker-marker Resorpsi Tulang

Bertahun-tahun, urinary hydroxyproline telah digunakan sebagai suatu penanda degradasi tulang, walaupun keterbatasan-keterbatasan dari teknik ini telah menjadi semakin jelas. Pada dasarnya, kehadiran hydroxyproline dalam protein selain kolagen, seperti komponen komplemen C1q, acetylcholinesterase dan protein permukaan paru-paru, menimbulkan kurangnya spesifisitas. Ditambahkan pula, fakta bahwa sekitar 90% protein dimetabolisme di hati. Hal tersebut menyebabkan teknik ini kurang sensitif. Glikosida hidroksilin tidak dimetabolisme di dalam tubuh dan tingkat ekskresi mereka di urin dapat memberikan penilaian yang lebih kuantitatif dari degradasi (Segrest & Cunningham 1970). Bentuk mono- dan di-sakarida awalnya dipikir untuk memberikan beberapa jaringan khusus sejak disakarida, glucosyl-galactosyl-hydroxylysine, lebih populer di kulit sedangkan monosakarida, galactosyl-hydroxylysine, menonjol di tulang (Pinnell, Fox & Krane 1971). Namun, kehadiran disakarida di C1q, komponen dengan sangat cepat pergantian, telah membingungkan penafsiran ini (Krane *et al.* 1971). Meskipun demikian, galactosyl-hydroxylysine tampaknya relative spesifik untuk tulang dan uji HPLC untuk mengukur komponen di urin baru-baru ini telah diterapkan di beberapa penyakit tulang yang berbeda (Moro *et al.* 1993).

Pyridinium crosslinks secara khusus terletak dalam kolagen dan karena formasi mereka terjadi pada saat tahap akhir pematangan kolagen, crosslinks ini memberikan calon yang baik sebagai marker-marker hanya dari degradasi kolagen tidak dapat larut. Tidak serupa hydroxyprolin dan hydroxylysine glycosides, crosslinks tidak terpengaruh oleh tingkat tinggi degradasi kolagen secara relatif, baik intraseluler dan pada tahap selanjutnya dari pengolahan (Bienkowski *et al.* 1978).

Pasca pemindahan modifikasi lysine dan hidroksilisine yang memproduksi *pyridinium crosslinks* yang tidak dapat direduksi, PYD dan DPD yang menstabilkan kolagen yang matang. Baik PYD maupun DPD dilepaskan dari tulang dengan rasio lebih kurang 3:1. DPD relatif spesifik untuk tulang PYD juga ditemukan dalam sendi-sendi pada tulang rawan dan pada jaringan lunak (ligamen dan tendon). Lebih kurang 60% ikatan silang dilepaskan selama resorpsi diikat protein, dan

sisanya 40% bebas (bukan ikatan protein). Pyridinium crosslinks tidak dimetabolisme atau diserap dari diet (Watts 1999).

Pyridinium Crosslinks sebagai Marker Degradasi Kolagen

Walaupun suatu enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) telah dikembangkan untuk mengukur pyridinoline di urine hydrolysates (Robin 1982), penentuan kedua crosslinks di urin mungkin hanya setelah pengembangan teknik HPLC berdasarkan pra-fraksinasi hidrolisat urin (urine hydrolysates) dengan kromatografi partisi dan kuantifikasi menggunakan fluoresensi alami mereka (Black, Duncan & Robin 1988). Pyridinoline (PYD), juga dikenal sebagai hydroxyl-lysyl-pyridinoline or HP, didistribusikan secara luas di jaringan yang berbeda Robin 1983; Eyre, Koob & VanNess 1984). Analog deoxypyridinoline (Dpd), juga disebut sebagai lysyl-pyridinoline (LP), awalnya dianggap hanya ada di tulang dan dentin (Eyre, Koob & VanNess 1984) tetapi analisis yang lebih baru telah mengungkapkan distribusi pada jaringan yang lebih luas (Robin, Duncan & Riggs 1990) seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Sejak jaringan lain mengandung Dpd, seperti aorta, diketahui memiliki tingkat turnover sangat lambat (Nissen, Cardinale & Udenfriend 1978), kehadiran Dpd di urin dapat dianggap sebagai penanda spesifik dari pergantian (turnover) tulang. Meskipun PYD hadir dengan konsentrasi yang sangat tinggi dalam kolagen tulang rawan, ukuran pool yang kecil relatif terhadap tulang menunjukkan bahwa sangat sedikit *output* urin berasal tulang rawan. Sebenarnya ada bukti bahwa mayoritas kedua crosslinks berasal dari kolagen tulang. Sehingga, rasio PYD/Dpd dalam kolagen tulang manusia, yang dalam kisaran 3-4 (Eyre, Koob & VanNess 1984), sangat mirip rasio yang diamati dalam urin orang dewasa normal (Seibel, Duncan & Robin 1989), suatu hubungan yang juga berlaku untuk spesies lain di mana rasio PYD/Dpd mungkin berbeda dari kesatuan pada tikus untuk sekitar 10 pada domba.

Tabel 1. Kandungan hydro-pyridinium crosslink pada jaringan manusia

Jaringan	n	PYD (Residu/molekul)	Dpd
Articular cartilage	15	1.47±0.23	N.D.
Cortical bone	15	0.35±0.09	0.08±0.02
Trabecular bone	7	0.26±0.08	0.06±0.02
Aorta	14	0.30±0.07	0.07±0.01
Intervertebral disc	25	1.14±0.11	N.D.
Ligaments	10	0.47±0.35	0.05±0.03
Synovial tissue (RA)	12	0.48±0.08	0.03±0.01

Metode HPLC telah diambil oleh beberapa kelompok dan sekarang ada cukup banyak bukti untuk mendukung validitas *pyridinium crosslinks* sebagai penanda resorpsi tulang dalam berbagai macam kelainan tulang yang berbeda, penyakit rematik dan malignancies (Editorial 1992; Eyre 1992, Delmas 1992; Dmers 1992; Sibel *et al.* 1992).

Pyridinium crosslinks adalah marker dari resorpsi tulang. Ekskresi crosslink pada anak-anak 20 kali lebih tinggi dari orang dewasa. Hubungan yang sama diperoleh selama 24 jam pengumpulan. Sebagai pengganti massa rangka, dilambangkan dengan nmol per jam berhubungan dengan penjelasan tinggi badan anak. Penelitian pada anak-anak normal menunjukkan bahwa ekskresi crosslink yang terbaik dinyatakan sebagai nmol/h/m³. Ekskresi crosslink secara signifikan lebih rendah pada anak-anak yang mengalami malnutrisi dibandingkan dengan anak-anak pada masa pemulihan, dan terdapat hubungan yang positif antara ekskresi crosslink dengan laju penambahan tinggi (Robins 1994).

Persiapan Sampel

Sampel urin akan dikumpulkan di tempat yang dibasahi dengan asam. Sampel diambil setelah alat kelamin bayi dibersihkan. Analisis *pyridinium crosslinks* dan kolagen di dalam urin akan digunakan pada pasangan ion fase balik HPLC (Black *et al.* 1987).

Urin yang berhasil dikumpulkan di dalam botol sampel disimpan pada suhu -20°C sampai diperlukan. Sampel tersebut (sebanyak (250 µl) dihidrolisis dengan volume HCl yang sama (dengan konsentrasi akhirnya 6 M) untuk 18 jam.

Metode tersebut dikembangkan untuk kesinambungan dan kecepatan analisa *3-hydroxypyridinium crosslinks* dari kolagen yang matang, *pyridinoline* dan *deoxypyridinoline* pada sampel urin dan jaringan.

Kolektor Urin Pediatric

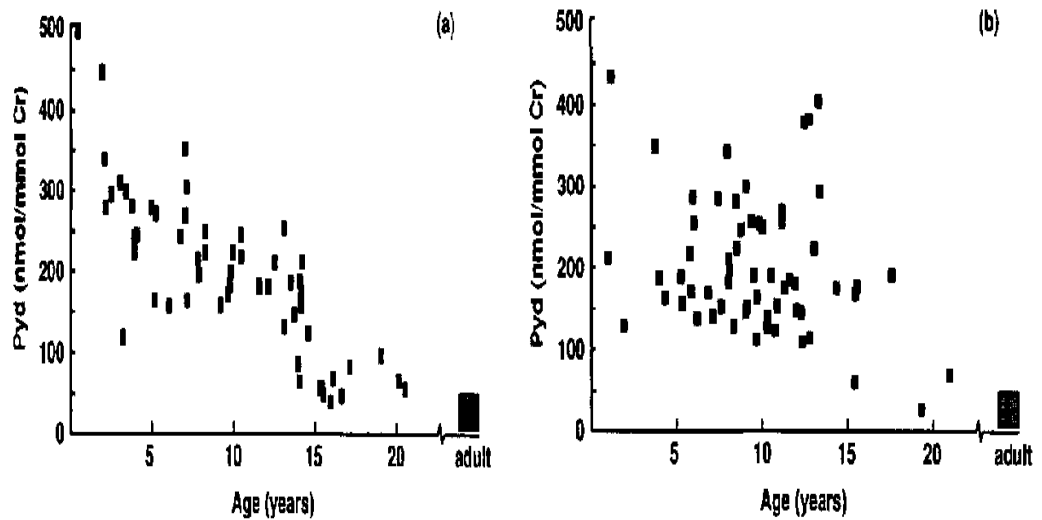
Kolektor urin *pediatric* didesain untuk membuat proses pengumpulan urin agar lebih mudah untuk pasien-pasien (bayi) dan pengasuhnya. Kolektor tersebut memiliki perekat pada permukaannya yang mudah dipegang dan dibuka dengan aman, dan terdapat lipatan yang dibentuk agar sampel tertampung dengan baik dan tidak tumpah. Kolektor tersebut bisa digunakan untuk bayi pria dan perempuan (www.zaskmedical.com/incontinencemale.htm).



Gambar 6. Kolektor Urin *Pediatric*

Crosslink, Pertumbuhan, dan Gizi

Pengeluaran crosslink pada anak-anak hingga 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa dinyatakan relatif terhadap creatinin urin. Hubungan yang serupa telah diperoleh dengan menggunakan koleksi 24 jam (Beadsworth, Eyre & Dickson 1990). Nilai yang ditemukan, bagaimanapun, menunjukkan variasi yang cukup besar yang tampak lebih ditandai untuk anak laki-laki (Gambar 7).



Gambar 7. Perubahan ekskresi pyridinoline (PYD) berdasarkan usia. Variasi PYD menurut usia dinyatakan relative terhadap creatinin, ditunjukkan untuk (a) perempuan dan (b) laki-laki muda dibandingkan dengan nilai mean (\pm SD) orang dewasa (batang berbayang)

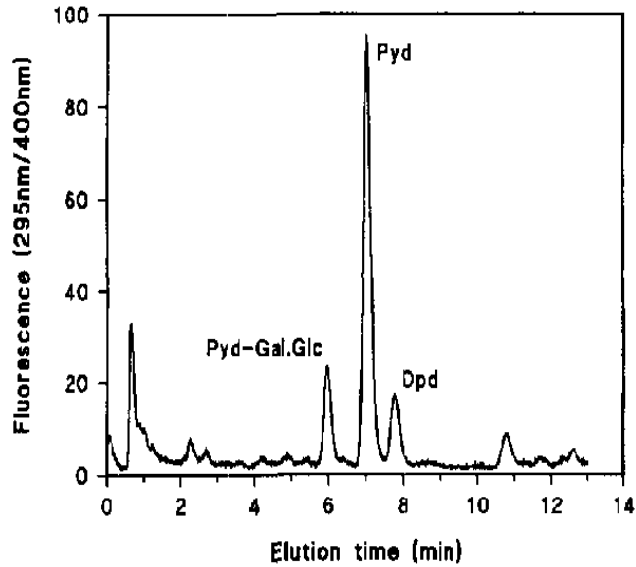
Bekerjasama dengan *Nutrition Institute* di Roma dan *University of Aberdeen*, tanda tersebut telah diterapkan untuk mempelajari respon terhadap pengobatan kelompok dari 47 anak yang mengalami kekurangan gizi (Branca *et al.* 1992). Jelas, ekspresi ekskresi crosslink relatif terhadap kreatinin tidak pantas dalam penelitian ini dan sebagai pengganti untuk massa tulang, hasilnya dinyatakan sebagai nmol per jam relatif terhadap eksponen ketinggian anak. Plot logaritmik ekskresi terhadap ketinggian mengungkapkan eksponen 2 untuk studi ini (Branca *et al.* 1992).

Kemudian, dilanjutkan dengan studi pada anak-anak normal telah menunjukkan bahwa ekskresi crosslink adalah yang terbaik dinyatakan sebagai nmols/h/m³. Ekskresi crosslink secara signifikan lebih rendah pada anak-anak yang malnutrisi dibandingkan dengan yang setelah pemulihan, ada korelasi positif antara ekskresi crosslink dan tingkat pertumbuhan tinggi. Analisis regresi ganda menunjukkan bahwa hubungan yang signifikan dengan ekskresi crosslink saat masuk, usia dan berat menurut tinggi badan, yang bersama-sama menyumbang 44% dari varians dalam kecepatan tinggi dari anak-anak. Ekskresi crosslink saat masuk karena memberikan beberapa indikasi dari kemungkinan respon terhadap pengobatan dalam jangka pertumbuhan tinggi. Perbandingan rasio PYD/Dpd di

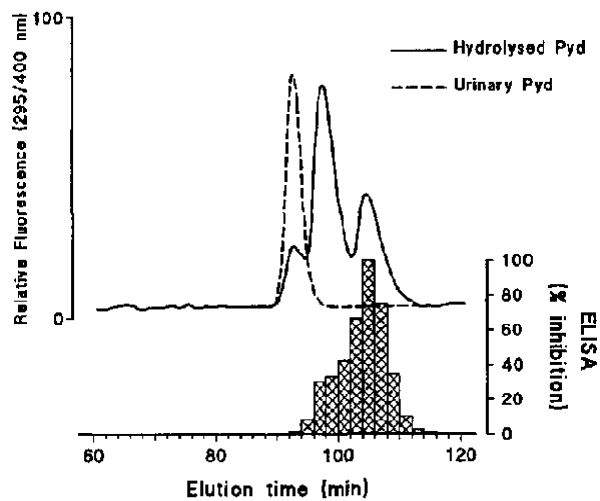
urin menunjukkan bahwa tidak berbeda secara nyata antara nilai pada penerimaan (4.5 ± 1.0) dan pada pelepasan (4.4 ± 0.6), meskipun sangat berbeda tingkat pertumbuhan pada tahap ini. Oleh karena itu hasil ini mengkonfirmasi ketidakpekaan teknik saat ini untuk mengubah dalam **perputaran pertumbuhan tulang rawan** yang mungkin terjadi selama periode ini.

Kemajuan Terakhir dalam Metodologi

Dalam beberapa tahun terakhir telah ada sejumlah perbaikan dalam metodologi dan tujuan dari bagian ini tidak menjelaskan dengan secara rinci tetapi hanya untuk menggambarkan jenis tes yang sekarang tersedia. Meskipun hampir semua studi sampai saat ini telah dilakukan pada urin dihidrolisa, analisis urin secara langsung tanpa hidrolisa menunjukkan adanya PYD dan Dpd, bersama-sama dengan komponen tambahan yang telah diidentifikasi sebagai suatu turunan glycosylated (Robin, Duncan & Riggs 1990). Perbaikan utama dalam presisi dari uji HPLC yang telah dicapai oleh pengenalan standar internal sintetik yang telah memfasilitasi otomatisasi lengkap dari uji (Pratt *et al.* 1992). Analisis crosslink total dan bebas pada sample urin orang dewasa dari sukarelawan normal dan pasien dengan berbagai penyakit yang berbeda menunjukkan bahwa proporsi crosslinks bebas relatif konsisten; adalah sekitar 40% untuk PYD dengan nilai sedikit sedikit lebih tinggi untuk Dpd bebas (Robins *et al.* 1991). Sehingga, pengukuran crosslinks bebas memberikan informasi serupa dengan yang diperoleh dengan mengukur jumlah total. ELISA untuk PYD original telah dikembangkan (Robins 1982) ditunjukkan tidak bereaksi dengan crosslinks bebas pada urin (Robins *et al.* 1986). Pemisahan PYD terisolasi dari hidrolisat tulang oleh ion kromatografi pertukaran menunjukkan bahwa ELISA hanya bereaksi dengan diastereoisomer dihasilkan selama tahap hidrolisis dan tidak dengan isomer alami tunggal PYD yang diisolasi dari urin. Pengamatan ini telah menyebabkan pengembangan immunoassay langsung untuk crosslinks menggunakan antibodi yang diajukan terhadap isomer dari PYD (Seyedin *et al.* 1993). Evaluasi pendahuluan dari uji ini telah dilakukan pada orang dewasa namun pertanyaan apakah jenis uji akan berlaku untuk penelitian pertumbuhan tidak ditangani sampai saat ini.



Gambar 8. Crosslinks bebas urin kromotogram HPLC menunjukkan posisi elusi pyridinium crosslinks, pyridinoline (PYD) dan deoxypyridinoline (Dpd), dan turunan glycosylated, glucosyl-galactosyl-pyridinoline (Glc,Gal-PYD), diperoleh dengan analisis urin (80 μ l) dengan fluoresensi dari crosslinks.



Gambar 9. Kromatografi native dan hydrolysed pyridinoline (PYD) asli dan hydrolysed PYD urin dipisahkan oleh ion-kromatografi pertukaran dengan pemantauan fluoresensi. Penghambatan ELISA untuk PYD (batang yang diarsir) menunjukkan reaksi terutama dengan diastereoisomer dihasilkan pada hidrolisis, dan hampir tidak ada reaksi dengan komponen tunggal asli di urin.

Crosslinks Bebas pada Anak-anak

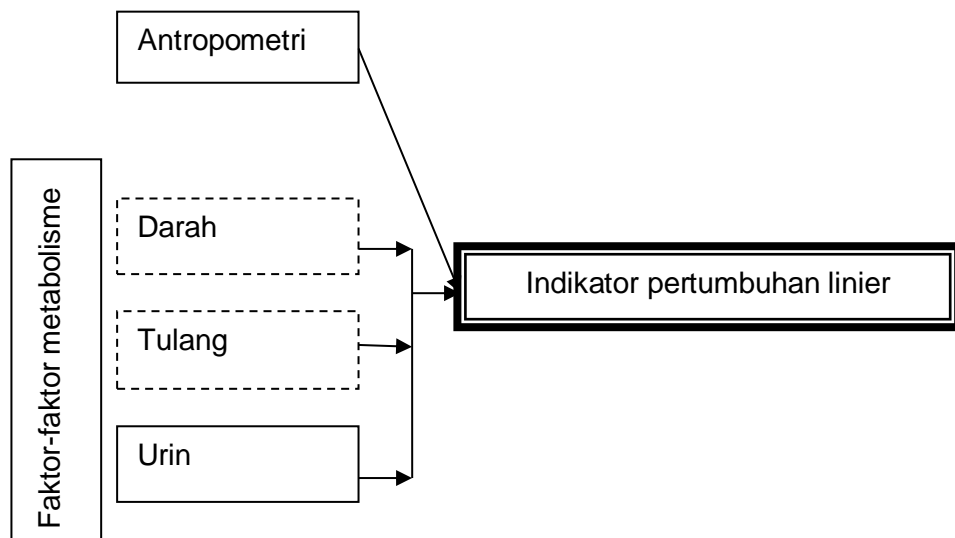
Pertanyaan utama yang mengatur penerapan teknik ini adalah apakah ada proporsi yang konsisten dari crosslinks bebas pada anak-anak sebagaimana pada orang dewasa. Analisis dari crosslinks bebas dan total oleh HPLC (Tabel 2) telah menunjukkan bahwa proporsi baik PYD maupun DPD bebas yang sehat, pertumbuhan anak-anak serupa dengan nilai-nilai yang sesuai pada orang dewasa. Juga, tidak ada perbedaan dalam proporsi dari crosslinks bebas dengan usia antara 2 dan 14 tahun. Walaupun demikian, analisis urin dari suatu kelompok yang terdiri dari 54 anak-anak dengan berbagai pertumbuhan tidak normal (terutama idiopatik bertubuh pendek) menunjukkan bahwa jumlah crosslinks bebas sedikit lebih rendah dibandingkan dengan dua kelompok lainnya (Tabel 2). Dapat disimpulkan karena itu immunoassays langsung untuk crosslinks mungkin berlaku untuk studi pertumbuhan pada anak-anak meskipun beberapa harus dilakukan hati-hati sampai informasi lebih banyak diperoleh pada pola ekskresi crosslink dengan metabolisme yang berbeda.

Tabel 2. Crosslinks bebas pada urin anak-anak

	n	% Crosslink bebas	
		PYD	Dpd
Anak-anak sehat (kontrol) (usia 2-6 tahun)	28	37.1±5.0	39.7±4.5
Anak-anak sehat (kontrol) (usia 7-14 tahun)	26	36.2±4.7	41.4±6.1
Ana-anak dengan pertumbuhan tidak normal (usia 2-14 tahun)	54	29.7±5.0	33.4±6.0

Marker urin kolagen DPD dan hidroxylysine memberikan beberapa indikasi awal dari respon pertumbuhan, tetapi prediksi dari marker perseorangan merupakan hal yang kurang tepat untuk digunakan sebagai dasar dari keputusan klinis. Marker dari tulang dan metabolisme kolagen bisa sangat berguna sebagai komponen model prediksi dari multi variasi pertumbuhan. Dimana analisis perkalian regresi menyatakan hanya laju usia dan tinggi berhubungan secara independen dengan marker ini pada 240 anak-anak yang sehat. Pada pasien dengan kekurangan hormon pertumbuhan, ekskresi urin dari kedua anak setelah 4 minggu dan terapi hormon pertumbuhan berhubungan secara signifikan dengan penambahan tinggi selama tahun pertama perlakuan ($r = 0,7$ untuk galaktosil-hydroxylysine; $r = 0,70$ untuk DPD; $P < 0,001$) (Rauch *et al.* 2002)

Dua teknik alternative berdasarkan crosslinks kolagen baru-baru ini telah dijelaskan: suatu uji urin berdasarkan peingkatan antibodi terhadap peptida terkait dengan crosslinks (Hanson *et al.* 1992), dan suatu pengukuran pada serum crosslink-yang mengandung peptida yang berasal dari kolagen tipe I (Risteli *et al.* 1993). Belum ada informasi rinci yang tersedia pada penerapan ini dalam studi pertumbuhan.



Gambar 10. Kerangka teoritis penelitian hubungan kandungan *pyridinium crosslinks* urin dengan panjang badan neonatus

Perumusan Masalah

Mengetahui gangguan pertumbuhan linier sejak neonatus akan memperbesar peluang untuk dapat melakukan perbaikan sehingga neonatus

dapat mencapai pertumbuhan yang normal. Sampai saat ini belum diketahui indicator pertumbuhan linier yang meyakinkan (*convincing*). Pengukuran secara antropometri (panjang atau tinggi badan) untuk mengetahui pertumbuhan linier yang dilakukan selama ini masih kurang meyakinkan. Seiring dengan hal tersebut diketahui bahwa ada beberapa faktor metabolisme yang berkaitan dengan pertumbuhan linier anak antara lain darah, tulang dan urin. Pengukuran pertumbuhan tulang secara radiologi (mengukur mineral density tulang) tanpa alasan medis tidak etis dilakukan pada neonatus, demikian pula pengukuran biokimia dengan menggunakan darah. Oleh karena itu perlu diteliti biomarker untuk mengetahui pertumbuhan linier pada neonatus menggunakan urin agar hasil ukur meyakinkan dan *non invasive*.

Tujuan

Tujuan Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui hubungan kandungan *pyridinium crosslinks* urin dengan panjang badan neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru.

Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui panjang badan neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru.
2. Mengetahui kandungan *pyridinium crosslinks* urin neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru.

Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang biomarker pertumbuhan linier neonatus yang meyakinkan (*convincing*) dan tidak menyakitkan (*non invasive*) neonatus.

Metode Penelitian

- a. Desain

Disain penelitian ini adalah *cross sectional*.

b. Tempat penelitian dan waktu

Pengambilan urin neonatus dilakukan di RSIA Andini Kota Pekanbaru yang beralamat di Jl. Tuanku Tambusai nomor 55 Pekanbaru, Riau. RSIA Andini tersebut pada tanggal 2 Desember 2009 telah memperoleh Peringkat I sebagai "Rumah Sakit Sayang Ibu dan Bayi" se Kota Pekanbaru secara *consecutive*. Analisa *pyridinium crosslinks* urin dilakukan di Laboratorium Prodia Pusat, Jakarta. Penelitian dilakukan dari Januari-Desember 2014.

c. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah neonates yang lahir di RSIA Andini dari tanggal 28 Agustus--30 September 2014 (pengambilan sampel berlangsung 1 bulan).

Sampel penelitian yaitu total populasi dengan kriteria inklusi:

- 1) Neonatus yang dilahirkan dengan lama kehamilan penuh (tidak lahir prematur).
- 2) Orang tua neonatus memberi izin dan menandatangani *informed consent*
- 3) Volume urin neonatus yang terkumpul minimal 10 ml.
- 4) Neonatus yang lahir spontan dan melalui operasi.

Jumlah sampel dalam penelitian adalah sebanyak 35 neonatus.

d. Variabel

Variabel dalam penelitian ini adalah kandungan *pyridinium crosslinks* urin dan panjang badan neonatus.

e. Definisi Operasional

1. **Neonatus** yaitu bayi usia 0--3 hari baik laki-laki maupun perempuan.
2. **Stunting** adalah keadaan berkaitan dengan sebagian aspek kesehatan neonatus dengan nilai z-skor PB/U <-2 SD (WHO 2006).
3. **Berat lahir rendah** adalah berat neonatus <2 500 g.
4. **Underweight** adalah keadaan berkaitan dengan sebagian aspek kesehatan neonatus dengan nilai z-skor berat badan (BB) menurut umur (U) <-2 SD.
5. **Tinggi ibu pendek** adalah tinggi badan <145 cm.
6. **Pendidikan ibu** adalah
Rendah : \leq SD

Menengah : SMP dan SMA

Tinggi : > SMA

7. **Pekerjaan ibu** adalah:

Ibu rumah tangga

Bekerja di sektor formal

f. Cara Pengumpulan Data

Data dikumpulkan oleh peneliti dibantu oleh dua orang perawat yang sudah dilatih. Ibu dan/atau ayah neonatus diwawancarai oleh peneliti di ruang rawat inap setelah melahirkan. Jika orang tua neonatus bersedia menjadi responden dan menandatangani *informed consent* maka peneliti akan mengambil urin neonatus di ruang perinatal. Urin tersebut akan ditangani oleh staf Laboratorium Klinik Prodia Cabang Pekanbaru untuk pengiriman ke Laboratorium Klinik Prodia Pusat di Jakarta.

g. Instrumen/Bahan dan Cara Kerja

Urin neonates dikumpulkan menggunakan kantong urin bayi merek PEDIATRIC URINE COLLECTOR, Jepang.

Pyridinium crosslinks urin neonates dianalisis menggunakan **MicroVue™ PYD EIA kit**, USA. Alat analisa *Pyridinium crosslinks* yaitu Spectofotometer Microplate Reader 680 series merek Produk Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA 94547, USA. Kreatinine urin dianalisis menggunakan Spectofotometer ADVIA 1800 merek: ADVIA, Germany.

Panjang badan neonates diukur dengan meteran merek BUTERFLY. Berat badan neonatus ditimbang dengan timbangan digital merek BABY SCALE TANITA.

Identitas neonatus dan ibu neonatus dikumpulkan dengan wawancara menggunakan kuesioner. Isi kuesioner antara lain berisi nama, jenis kelamin

bayi, umur, dan ras. Selain itu, kuesioner juga berisi tinggi dan berat badan badan ibu; pekerjaan ibu, dan pendidikan ibu.

Prosedur Penelitian

Urin neonatus sampel diambil di rumah sakit. Urin neonatus yang diambil adalah urin pertama pagi mulai pukul 07.00 sampai diperoleh urin sebanyak 10 ml (GMBH Immuchrom 2007).

Urin neonatus dikumpulkan oleh perawat kesehatan baru lulus yang sudah dilatih. Pada hari sebelum pengambilan urin, ibu sampel diinformasikan tentang akan dilakukan pengambilan urin bayinya besok pagi oleh perawat yang terlatih. Perawat dibekali dengan kantong urin bayi. Jika pada hari H belum dapat urin dikumpulkan maka perawat mengambil pada hari berikutnya. Jumlah urin yang diperlukan adalah 10 ml (untuk analisa creatinin, analisa *pyridinium crosslinks*, dan untuk cadangan).

Untuk mendinginkan urin yang telah diambil di RS digunakan termos pendingin yang disediakan Laboratorium Klinik Prodia Cabang Pekanbaru. Urin dibawa ke Laboratorium Klinik Prodia Cabang Pekanbaru setiap hari untuk disimpan pada suhu -20°C sampai terkumpul semua sample urin. Analisa dilakukan serentak di Laboratorium Klinik Prodia Pusat, Jakarta. Analisa pertama dilakukan pada tanggal 28 Nopember 2014 dan analisa ulangan dilakukan tanggal 29 Nopember 2014 (dalam penelitian ini dilakukan dua kali pengukuran).

Pemesanan Kit *Pyridinium crosslinks* urin ke Amerika oleh Laboratorium Klinik Prodia Pusat, Jakarta dilakukan setelah semua sampel terkumpul. Lama pemesanan Kit sampai Kit tiba di Jakarta adalah hampir dua bulan (1 Oktober-27 Nopember 2014).

Pengambilan urin neonatus rata-rata dilakukan 1 atau 2 neonatus setiap hari kerja (Senin-Sabtu) untuk menjaga kualitas data yang dikumpulkan, untuk 35

neonatus diperlukan waktu selama 28 hari. Urin yang berada dalam kantong urin dipindahkan ke dalam pot urin kemudian disimpan dalam kotak pendingin.

Prosedur Analisa *Pyridinium Crosslinks* Urin

Reagen dan Persiapan Sampel

1. Disiapkan enzim konjugasi dengan larutan *Buffer* uji (larutan konjugasi), disimpan pada suhu 2-8°C (ditambahkan 7 mL dingin *Buffer* uji untuk masing-masing vial konjugasi)
2. Larutan standar diencerkan, kontrol, sampel urin 1:10 dengan larutan *Buffer Assay* (50 µL sampel + 450 µL *Buffer* uji)

Prosedur Pengukuran

1. Dipipet 50 µL sampel larutan standar yang telah diencerkan, kontrol, dan sampel ke dalam wadah uji
2. Ditambahkan 100 µL larutan konjugasi dingin ke dalam wadah uji
3. Diinkubasi selama 180 ± 10 menit pada suhu 2-8°C dalam keadaan gelap
4. Disiapkan larutan substrat (30-60 menit sebelum digunakan), dtambahkan satu tablet substrat per botol Buffer substrat (dikocok dengan cepat)
5. Disiapkan 1 x Buffer pembilas (diencerkan Buffer pembilas konsentrasi 1:10 dengan air deionisasi)
6. Dicuci 3 kali dengan 1 x Buffer pembilas
7. Dipipet 150 µL larutan substrat
8. Diinkubasi selama 60 ± 10 menit pada suhu 2-8°C
9. Dipipet 100 µL larutan penghenti reaksi
10. Baca densitas optical pada gelombang 405 nm.
11. Hasil analisa diukur menggunakan 4 *fitting curve* parameter dengan rumus:

$$y = \left(\frac{(A - D)}{1 + \left(\frac{X}{C}\right)^B} + D \right)$$

Prosedur Pemeriksaan Kreatinine Urine (ADVIA)

Nama Alat : ADVIA 1800
Reagen : SIEMENS

- Metode : Enzimatik
- Persyaratan sampel :
1. Jenis : Serum, Plasma (Li-heparin), Urin
 2. Volume : Serum dan plasma : 50 – 100 μ L
Urin : 5000 – 10.000 μ L

Prinsip Pemeriksaan:

Kreatinin bereaksi dengan asam pikrat dalam suasana basa, membentuk kompleks warna merah kreatinin pikrat. Komplek warna yang terbentuk diukur pada 505 / 571 nm dan sebanding dengan konsentrasi kreatinin.

Prosedur:

1. Cara kalibrasi
 - a) Pilih Multipnt.smp Analyze, kemudian pilih nomor STT Sampel tray
 - b) Pilih One-pnt.smp Analyze. Kedua tipe kalibrasi dapat dipilih.
 - c) Pilih Ordinary calib. Atau Special calib.
 - d) Jalankan kalibrasi
2. Melakukan kontrol
 - a) Pilih Control smp. Analyze
 - b) Jalankan kontrol
3. Melakukan pemeriksaan sampel dari SST Tray
 - a) Pastikan sampel sudah diletakkan.
 - b) Di Ordinary sample area, disamping Routine smp. Pilih Analyze.
 - c) Untuk menentukan cara identifikasi sampel, di Ordinary sample area, disamping Analyze mode, pilih Barcode atau Cup posi.
 - d) Pilih Temp.cup/tube select untuk merubah tipe wadah dan memilih prioritas pemrosesan sampel. Kita dapat memilih lebih dari 1 posisi pada saat bersamaan dan menentukan jenis wadah yang sama untuk semuanya.
 - e) Untuk memulai pemeriksaan, pilih START

Pereaksi START

Larutan blanko dipersiapkan dengan mencampurkan 1000 μ L NaOH 0,2 mol/L dengan 250 μ L asam pikrat 20 mmol/L. Larutan standar dipersiapkan dengan mencampur 1000 μ L NaOH 0,2 mol/L dengan 50 μ L larutan standar 2mg/dL

(177 $\mu\text{mol/L}$), diinkubasi selama 0-5 menit kemudian ditambahkan 50 μL asam pikrat 20 mmol/L . Larutan sampel dipersiapkan dengan mencampurkan 1000 μL NaOH 0,2 mol/L dengan 50 μL sampel (1 mL urin dilarutkan dalam 49 mL akuades) diinkubasi selama 0-5 menit kemudian ditambahkan 250 μL asam pikrat 20 mmol/L . Masing-masing larutan diinkubasi selama 1 menit, standar atau sampel dibaca dibandingkan dengan pereaksi blanko pada $\lambda=492$ (490-510 nm) dengan tebal kuvet 1 cm sebagai A1. Kemudian inkubasi kedua dilakukan selama 2 menit, standar atau sampel dibaca dibandingkan dengan pereaksi blanko dihitung sebagai $A2$. $\Delta A=(A2-A1)$.

Sampel START

1000 μL pereaksi kerja (4 bagian pereaksi 1 dengan 1 bagian pereaksi 2 dilarutkan) dengan dipipet kedalam tabung pereaksi. Larutan standar dipersiapkan dengan mencampurkan 1000 μL pereaksi kerja dengan 50 μL sampel (1 mL urin dilarutkan di dalam 49 akuades). Masing-masing larutan diinkubasi selama 1 menit, standar atau sampel dibaca dengan dibandingkan pereaksi blanko pada $\lambda=492$ (490-510 nm) dengan tebal kuvet 1 cm sebagai A1. Kemudian inkubasi kedua dilakukan selama 2 menit, standar atau sampel dibaca dengan dibandingkan pereaksi blanko dihitung sebagai $A2$. $\Delta A=(A2-A1)$.

Perhitungan

$$\text{Konsentrasi kreatinin} = \frac{A2(\text{sampel}) - A1(\text{sampel})}{A2(\text{baku}) - A1(\text{baku})} \times 88,4 \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Konsentrasi kreatinin} = \frac{A2(\text{sampel}) - A1(\text{sampel})}{A2(\text{baku}) - A1(\text{baku})} \times 1 \text{ mg/dL}$$

Pengolahan dan Analisis Data

Kandungan PYD dan kandungan creatinin dikonversi menjadi kandungan PYD nmol/mmol Cr . Panjang badan dikonversi menjadi z-skor panjang badan menurut umur (z-skor PB/U). Dianalisis secara deskriptif karena pengamatan pada satu kelompok umur yaitu neonatus untuk mengetahui standar kandungan

PYD menurut z-skor PB/U dengan melihat kecenderungan penyebaran data pada grafik.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Neonatus

Sebanyak 74.3% neonatus adalah laki-laki (Tabel 1).

Tabel 1. Jenis Kelamin Neonatus

Jenis Kelamin	Jumlah	
	n	%
Laki-laki	26	74.3
Perempuan	9	25.7
Total	35	100.0

Sebanyak 97.1% neonatus adalah bersuku Melayu (Tabel 2).

Tabel 2. Suku Neonatus

Suku	Jumlah	
	n	%
Melayu	34	97.1
Cina	1	2.9
Total	35	100.0

Sebanyak 54.3% ibu neonatus berusia 26-30 tahun. Hanya 8.6% ibu neonatus yang berusia 36-40 tahun (Tabel 3).

Tabel 3. Umur Ibu Neonatus

Umur (tahun)	Jumlah	
	n	%
21-25	6	17.1
26-30	19	54.3
31-35	6	17.1
36-40	3	8.6
Tidak ada data	1	2.9
Total	35	100.0

Sebanyak 91.4% ibu neonatus tinggal di Kota Pekanbaru. Hanya 5.7% yang tinggal di luar Kota Pekan baru (Tabel 4).

Tabel 4. Tempat Tinggal Ibu Neonatus

Umur (tahun)	Jumlah	
	n	%
Pekanbaru	32	91.4
Luar Pekanbaru	2	5.7
Tidak ada data	1	2.9
Total	35	91.4

Hubungan PYD dengan Panjang Badan Neonatus

Pyridinium crosslinks terbagi dua yaitu PYD dan DPD. Penelitian ini diwakili oleh PYD. Jumlah neonatus yang dihitung adalah 34 karena 1 orang neonatus kandungan PYD berada di luar rentang standar (0-750 nmol/L). Sebanyak 73.5% mempunyai panjang badan di atas atau sama dengan 50.5 cm (Tabel 5).

Tabel 5. Panjang Badan Sampel

Suku	Jumlah	
	n	%
≥ 50.5 cm	25	73.5
< 50.5 cm	9	26.5
Total	34	100.0

Panjang badan seluruh neonatus berada dalam standar WHO (2010) yaitu 50.5 cm dan 80% standar yaitu 40.5 cm (Tabel 6).

Tabel 6. Peubah Pertumbuhan Linier Neonatus

Peubah	Nilai	
	Rata-rata±SD	Min : Max
Kandungan PYD (nmol/mmol Cr)	695.5±346.9	201.2 : 1543.9
Panjang badan neonatus (cm)	49.5±1.6	46.0 : 55.0
Z-skor panjang badan menurut umur	-0.2±0.9	-1.7 : 2.0
IMT ibu (kg/m ²)	21.9±3.3	16.9 : 30.5

Status gizi neonatus adalah normal menurut z-skor panjang badan menurut umur (z-skor PB/U). Nilai minimal z-skor PB/U yaitu -1.7 dan nilai maksimal yaitu 2.0 (Status gizi neonatus normal apabila z-skor PB/U berada pada -2 sampai +2).

Sebanyak 48.3% ibu mempunyai status gizi normal menurut indeks massa tubuh (IMT).

Tabel 7. Status Gizi Ibu

Kategori	Jumlah	
	n	%
<i>Underweight</i>	5	17.2
Batas Normal	14	48.3
<i>Overweight:</i>	4	13.8
<i>At Risk</i>	5	17.2
<i>Obese I</i>	0	0.0
<i>Obese II</i>	1	3.4
Total	29	100.0

Klasifikasi berat badan berdasarkan indek massa tubuh (IMT) atau basal metabolisme indeks (BMI) pada penduduk Asia Dewasa menurut WHO 2000 yaitu tercantum pada Tabel 8.

Tabel 8. Klasifikasi Berat Badan yang diusulkan berdasarkan BMI pada Penduduk Asia Dewasa (IOTF, WHO 2000)

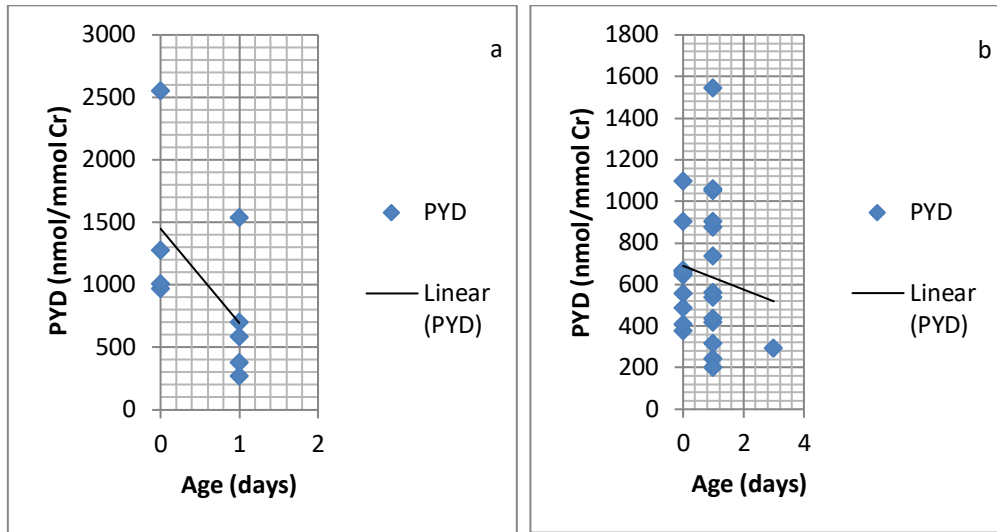
Kategori	BMI (kg/m ²)	Risk of Co-morbidities
Underweight	< 18.5 kg/m ²	Rendah (tetapi resiko terhadap masalah-masalah klinis lain meningkat)
Batas Normal	18.5 - 22.9 kg/m ²	Rata rata
Overweight:	≥ 23	
At Risk	23.0 – 24.9 kg/m ²	Meningkat
Obese I	25.0 - 29.9kg/m ²	Sedang
Obese II	≥ 30.0 kg/m ²	Berbahaya

Eksresi PYD pada neonatus lebih tinggi dibandingkan anak usia sekolah dasar. Pengeluaran PYD pada neonatus adalah sekitar 201.2 -- 1543.9 nmol/mmol Cr sedangkan pengeluaran PYD pada anak-anak usia sekolah menurut Beadsworth, Eyre dan Dickson (1990) adalah sekitar 50--500 nmol/mmol Cr.

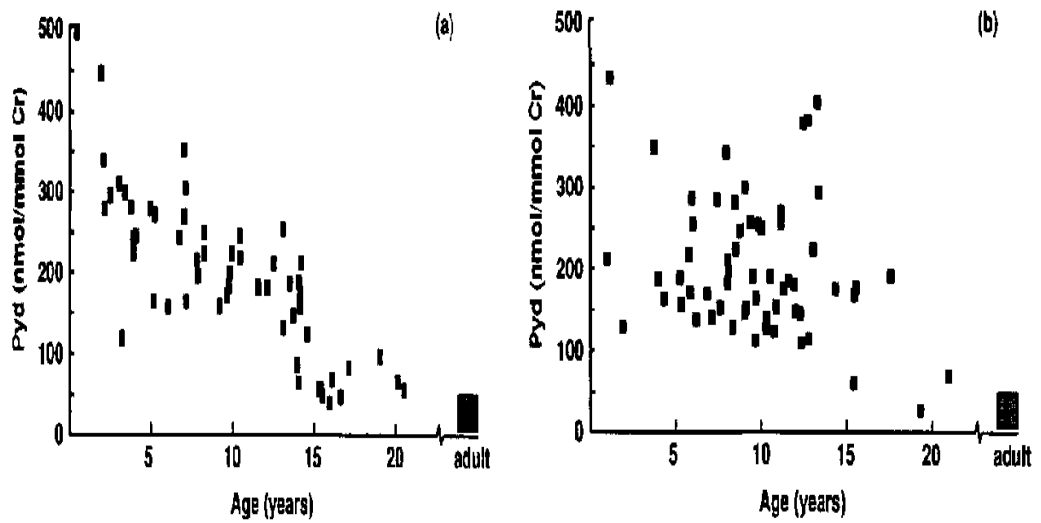
Eksresi PYD pada neonatus rata-rata 695.5±346.9 nmol/mmol Cr. Fujimoto, Kubo, Tanaka, Miura, dan Seino (1995) mengukur pertumbuhan tulang 192 anak-anak sehat berusia 3-14 tahun. Mereka menyimpulkan bahwa pada anak-anak sehat usia 3-5 tahun, PYD urin sebanyak 238.3±22.7 pmol/mumol Cr) pada anak laki-laki dan 261.8±14.2 pmol/mumol Cr pada anak perempuan. Jumlah tersebut menurun secara berangsur seiring usia. Pada anak laki-laki, level urin PYD mulai meningkat pada usi 10 tahun dan menjadi memuncak 2 tahun setelahnya lalu menurun sesudahnya. Pada anak perempuan level urin PYD

menurun setelah usia 11 tahun. Hasil ini menunjukkan bahwa resorpsi tulang pada anak-anak relatif lebih tinggi dibanding orang dewasa, bahwa level PYD meningkat selama masa pubertas ketika laju pertumbuhan meningkat. Husain *et al.* (1999) menyimpulkan bahwa ekskresi PYD pada anak usia sekolah dasar lebih tinggi dibandingkan usia dewasa. Beadsworth, Eyre dan Dickson (1990) menyimpulkan bahwa pengeluaran PYD anak-anak hingga 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa.

Nilai PYD bervariasi cukup besar terutama pada anak perempuan (Gambar 11). Hal ini berbeda dengan kesimpulan Beadsworth, Eyre dan Dickson (1990) yang menunjukkan variasi yang cukup besar terutama pada anak laki-laki (Gambar 12).

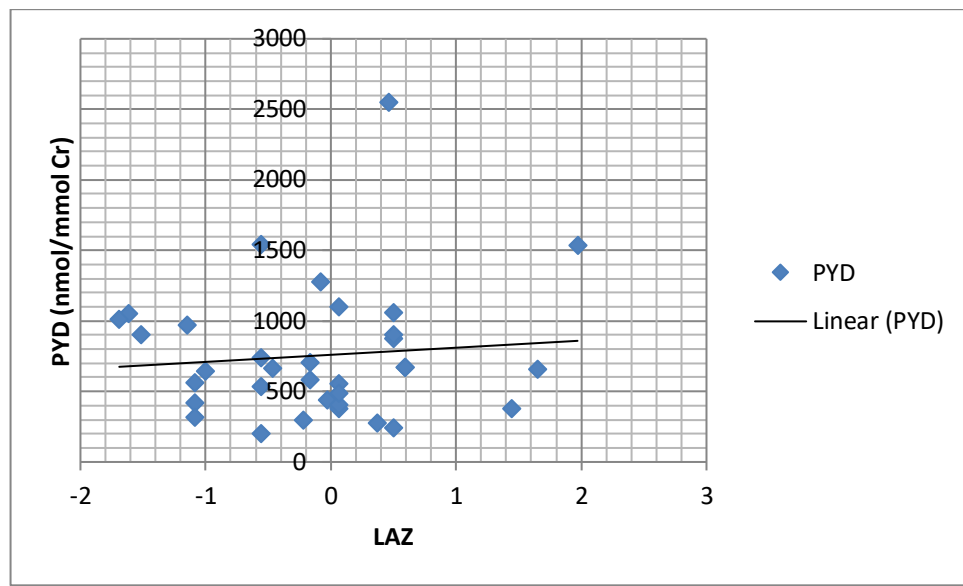


Gambar 11. Perubahan ekskresi pyridinoline (PYD) berdasarkan usia. Variasi PYD menurut usia dinyatakan relatif terhadap creatinin, ditunjukkan untuk (a) perempuan dan (b) laki-laki muda

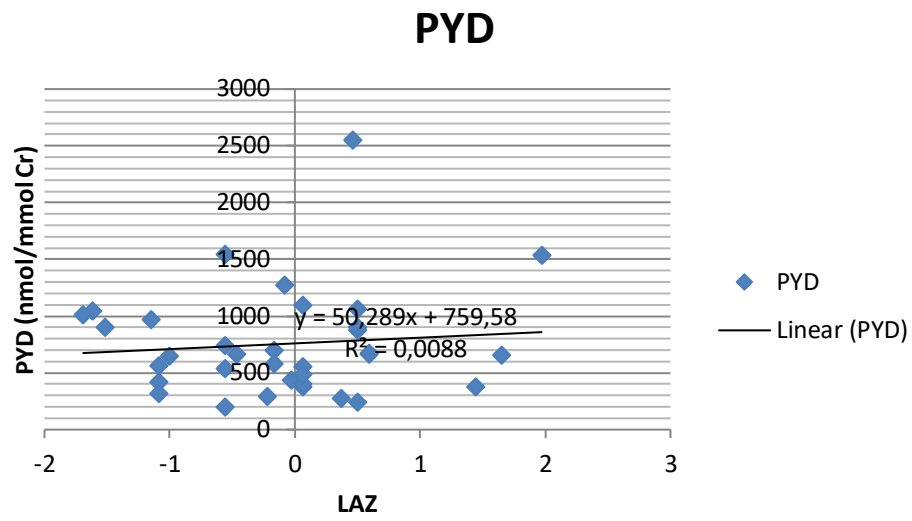


Gambar 12. Perubahan ekskresi pyridinoline (PYD) berdasarkan usia. Variasi PYD menurut usia dinyatakan relative terhadap creatinin, ditunjukkan untuk (a) perempuan dan (b) laki-laki

Semakin baik status gizi neonatus berdasarkan *length-for-age* (LAZ) maka semakin meningkat ekskresi pyridinoline (PYD) urin (Gambar 13). Robins (1994) menyimpulkan bahwa ekskresi PYD secara signifikan lebih rendah pada anak-anak yang mengalami malnutrisi dibandingkan dengan anak-anak pada masa pemulihan, dan terdapat hubungan yang positif antara ekskresi crosslink dengan laju penambahan tinggi. Fujimoto, Kubo, Tanaka, Miura, dan Seino (1995) menyimpulkan bahwa untuk mengukur pertumbuhan tulang pada anak yang sehat, PYD urin sangat spesifik sebagai marker resorpsi tulang.



Gambar 13. Perubahan ekskresi pyridinoline (PYD) urin berdasarkan *length-for-age* z-score (LAZ) dinyatakan relatif terhadap creatinin (Cr)



Gambar x. Perubahan ekskresi pyridinoline (PYD) urin berdasarkan *length-for-age* z-score (LAZ) dinyatakan relatif terhadap creatinin (Cr)

Kesimpulan dan Saran

Panjang badan neonatus rata-rata di RSIA Andini Pekanbaru adalah 49.5 ± 1.6 cm. Kandungan *pyridinium crosslinks* neonatus rata-rata 748.5 ± 463.8 nmol/mmol Cr. Nilai z-skor panjang badan menurut umur (z-skor PB/U) neonatus rata-rata yaitu -0.15 ± 0.88 . Penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 22.9% neonatus adalah stunted (z-skor PB/U). Berdasarkan Uji t *independent* diketahui bahwa kandungan *pyridinium crosslinks* neonatus dengan panjang badan <48 cm berbeda sangat nyata dengan neonatus dengan panjang badan ≥ 48 cm ($p < 0.01$) yaitu 982.9 ± 61.6 vs 594.1 ± 266.1 nmol/mmol Cr.

Kandungan *pyridinium crosslinks* dalam penelitian ini hanya dalam satu kelompok umur yaitu neonatus maka perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk kelompok umur 6 bulan atau 12 bulan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Daftar Rujukan

- Academy for Educational Development of Africa. 2004. Guidelines for Appropriate Complementary Feeding of Breastfed Children 6–24 Months of Age. Washington DC: Bureau for Global Health of the United States Agency for International Development (USAID).
- Alive and Thrive. 2010. Why stunting matters. Insight (Issue 2nd: September). USA: Aliveandthrive. <http://www.aliveandthrive.org> [28 Agustus 2011].
- Anderson JJB. 2004. Mineral. In Mahan K and Stump SE (Eds.), Food, Nutrition and Diet Therapy 11th eds. Pennsylvania: Saunders.
- Ariawan I. 1997. Besar dan Metode Sampel pada Penelitian Kesehatan. Jurusan Statistik dan Kependudukan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia: Jakarta.
- [Bappenas] Badan Perencanaan Pembangunan Nasional. 2012. Kerangka Kebijakan Gerakan Sadar Gizi Dalam Rangka Seribu Hari Pertama Kehidupan (1000 HPK). Jakarta: Bappenas.
- Beardsworth LJ, Eyre DR & Dickson IR (1990): Changes with age in the urinary excretion of lysyl- and hydroxylysylpyridinoline, two new markers of bone collagen turnover. *J. Bone Miner. Res.* 5, 671.
- Bhutta ZA, Ahmed TA, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E, Haider BA, Kirkwood B, Morris SS, Sachdev HPS, Shekar M. 2008. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. Vol 371: 371: 417–40.
- Bienkowski RS, Cowan MJ, McDonald, JA & Crystal RG (1978): Degradation of newly synthesized collagen. *J. Biol. Chem.* 253, 4356 -4363.
- Black D, Duncan A & Robins SP(1988): Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 169, 197-203.
- Branca F, Robins SP, Ferro-Luzzi A & Golden MHN (1992): Bone turnover in malnourished children. *Lancet* 340, 1493-1496.
- Cowin SC, Raton B. 2001. Bone Mechanics Handbook (2nd edition). Boca Raton: CRC Press.
- Delmas PD (1992): Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 13, (Suppl. 1), S17-S21.
- Demers L (1992): New biochemical marker for bone disease: is it a breakthrough *Clin. Chem.* 38, 2169-2170.

- (Editorial) (1992): Pyridinium crosslinks as markers of bone resorption. *Lancet* 340, 278-279.
- Eyre DR, Koob TJ & VanNess KP (1984): Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 137, 380-388
- Eyre DR (Editorial, 1992): New markers of bone resorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 470A-C.
- Fahmida U, Wibowo Y, Ariawan I. 2008. *Biostatistics 2: Intermediate Biostatistics for Nutrition and Health Research*. Jakarta: South East Asian Ministers of Education Organization, Tropical Medicine and Public Health Regional Center for Community Nutrition (SEAMEO-TROPED RCCN) University of Indonesia.
- Frongillo EA. 1999. Symposium: causes and etiology of stunting. *Nutr* 129: 529S–530S.
- Fujimoto S, Kubo T, Tanaka H, Miura M, Seino Y. Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline in Healthy Children and in Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1922–8.
- GMBH Immuchrom. 2007. *Manual Hydroxy-Pyridinium-Crosslinks HPLC For the determination of the Hydroxy-Pyridinium-Crosslinks in urine*.
- Hanson DA, Weis ME, Bollen A, Maslan SL, Singer FS & Eyre DR (1992): A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen crosslinked N-telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.* 7, 1251-1258
- Heinegard D and Oldberg A. 1989. Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *FASEB J* 3, 2042-2051.
- Husain SM, Mughal Z, Williams G, Ward K, Smith CS, Dutton J, Fraser WD. Urinary Excretion of Pyridinium crosslinks in Healthy 4–10 Year Olds. *Arch Dis Child* 1999;80:370–373.
- Jahari AB. 2009. *Tabel Standar Antropometri WHO-2005*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi dan Makanan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Bogor.
- Jalil F, J Kalberg, LA Hanson, SR Kahn, M Yaqoob. 1993. Early Child Health in Lahore, Pakistan. I Study design *Acta Paediatr Scand* 390 Supl: 44-45.

- Kartawinata Y, Hilmanto D, Nataprawira HM. Kadar Serum Kreatinin dan Cystatin-C pada Kelompok Anak Status Gizi Kurang serta Gizi Normal. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. *J Indon Med Assoc*, Volum: 62, Nomor: 12, Desember 2012.
- [Kemenkes] Kementerian Kesehatan. 2008. *Survey Kesehatan Nasional*. Jakarta: Kemenkes.
- [Kemenkes] Kementerian Kesehatan. 2010. *Survey Kesehatan Nasional*. Jakarta: Kemenkes.
- Kusharisupeni. 2006. Peran status kelahiran terhadap stunting pada bayi: sebuah studi prospektif. *J Kedokter Trisakti* 23(3):73-80.
- Muryawan H, Radity AN. Hubungan Derajat Asidosis dengan Kadar Ureum dan Kreatinin Bayi Asfiksia. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr.Kariadi, Semarang. *Sari Pediatri*, Vol. 13, No. 4, Desember 2011.
- Moro L, Modricky C, Rovis L & DeBernard B (1988): Determination of galactosyl hydroxylysine in urine as a means for the identification of osteoporotic women. *Bone Miner.* 3, 271-276.
- Moro L, Gazzarrini C, Crivellari D, Galligioni E, Talamini R & Debernard B (1993): Biochemical markers of detecting bone metastases in patient with breast cancer. *Clin. Chem.* 39, 131-134.
- Nissen R, Cardinale GJ & Udenfriend S (1978): Increased turnover of arterial collagen in hypertensive rats. *Proc. Natl. Sci. USA* 75, 451-453.
- Pinnell SR, Fox R & Krane SM (1971): Human collagens: differences in glycosylated hydroxylysines in skin and bone. *Biochim. Biophys Acta* 229, 119-122
- Pratt DA, Danilof Y, Duncan A & Robins SP (1992): Automated analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in tissue and urine using solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 207, 168-175.
- Price PA, Otsuka AS, Poser JW, Kristaponis J and Raman N. 1976. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 1447-1451.

- Rahayu. 2012. Hubungan tinggi badan orang tua dengan perubahan status stunting dari usia 6-12 bulan ke usia 3-4 tahun [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Remans R, Pronyk PM, Fanzo JC, Chen J, Palm CA, Nemser B, Muniz M, Radunsky A, Abay AH, Coulibaly M, Mensah-Homiah J, Wagah M, An X, Mwaura C, Quintana E, Somers MA, Sanchez PA, Sachs SE, McArthur JW, and Sach JD. 2011. Multisector intervention to accelerate reductions in child stunting: an observational study from 9 sub-Saharan African countries. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.111.020099: 1-11.
- Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A & Risteli L (1993): Radioimmunoassay for the pyridinoline crosslinked carboxy-terminal peptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin. Chem.* 39, 635-640.
- Robins SP (1982): Turnover and crosslinking of collagen, In *Collagen in health and disease*, eds JB Weiss & MIV Jayson, pp. 160-178. Churchill Livingstone.
- Robins SP, Steward P, Astbury C & Bird HA (1986): Measurement of the crosslinking compound, pyridinoline, in urine as an index of collagen degradation. *Ann. Rheum. Dis.* 45, 969-973.
- Robins SP (1988): Functional properties of collagen and elastin. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 2, 1-36
- Robins SP, Duncan A & Riggs BL (1990): Direct measurement of free hydroxyl-pyridinium crosslinks of collagen in urine as new markers of bone resorption in osteoporosis. In *Osteoporosis 1990*, eds C Christiansen & K Overgaard, pp. 465-468. Copenhagen: Osteopress.
- Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A & Seibel MJ (1991): Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 21, 310-315.
- Robins SP. 1994. Biochemical markers for assessing skeletal growth. *European Journal of Clinical Nutrition.* 48:S199-S209.
- Schmidt MK, Muslimatun S, West CE, Schultink W, Gross R, Hautvast JGAJ. 2002. Nutritional status and linear growth of Indonesian infants in West Java are determined more by prenatal environment than by postnatal factors. *J Nut* 132:2202-2207.

- Segrest JP & Cunningham LW (1970): Variation in human urinary O-hydroxylysyl glycoside levels and their relationship to collagen metabolism. *J. Clin. Invest.* 49, 1497-1509
- Seibel MJ, Duncan A & Robins SP (1989): Urinary hydroxyl-pyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *J. Rheumatol.* 16, 964-970.
- Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP & Bilezikian JP (1992): Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 481-486.
- Seyedin S, Kung VT, Daniloff YN, Hesley RP, Gomez B, Nielsen LA, Rosen HN & Zuk RF (1993): Immunoassay for urinary pyridinoline: the new marker for bone resorption. *J. Bone Min. Res.* 8, 635-641.
- Shaw NJ, Dutton J, Fraser WD, Smith CS. Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline Excretion in Children. *Clin Endocrinol* 1995;42:607–12.
- Soekirman. 27 Juni 2012. Kurang gizi, anak bertubuh pendek. *Suara Pembaharuan*: 1 (kolom 1-3).
- Specker BL, Lichtenstein P, Mimouni F, Gormley C. 1986. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: A cross-sectional study. II. effects of sex, race, age, season, and diet on serum minerals, parathyroid hormone, and calcitonin. *Pediatrics* 77(6): 891-896.
- Ulfani DH, Martianto D, Baliwati YF. 2011. Faktor-faktor sosial ekonomi dan kesehatan masyarakat kaitannya dengan masalah gizi underweight, stunted, dan wasted di Indonesia: Pendekatan ekologi gizi. *Jurnal gizi dan pangan* 6(1):59–65.
- Vaughan, Zumrawi, Waterlow and Kirkwood. 1981. An evaluation of dried skimmed milk on children's growth in Khartoum Province, Sudan. *Nutrition Research* 3(3): 243-252.
- Wahdah S. 2012. Faktor risiko kejadian stunting pada anak umur 6-36 bulan di wilayah pedalaman Kecamatan Silat Hulu, Kabupaten Kapuas Hulu, Kalimantan Barat [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Walker SP, CA Powell, SM Grantham-McGregor, JH Himes and SM Chang. 1991. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and growth

of stunted children: the Jamaican study. *American Journal of Clinical Nutrition* 54, 642-648.

Waterlow JC. 1994. Summary of causes and mechanisms of linear growth retardation. *European journal of clinical nutrition* 48:S210.

Waterlow JC and Schürch B. 1994. Causes and mechanisms of linear growth retardation. *European journal of clinical nutrition* 48:S1-S216.

[WHO] World Health Organization. 2001. *Improving Child Growth*. Geneva: WHO page 23-41.

[WHO] World Health Organization. 2010. *Child Growth Indicators and Their Interpretation*. Geneva: WHO.

Yuliana. 2002. *Pengaruh Penyuluhan Gizi dan Stimulasi Psikososial terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Anak Usia Prasekolah [disertasi]*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

Jadwal Kegiatan

Uraian Kegiatan	Bulan					
	Mei	Juni	Juli	Agus	Sept	Okto
Persiapan alat dan bahan	X	X				
Pengambilan urin dan pengambilan data antropometri dan sosial di lapangan			X			
Pengukuran kandungan <i>pyridinium crosslinks</i> urin				X		
Pengolahan data					X	
Laporan penelitian						X

Pembagian Tugas Peneliti

Nama Peneliti	Tugas Peneliti
Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si	Menyusun proposal Membahas hasil analisis statistik Menyusun laporan akhir
Alkausyari Aziz, SKM, M.Kes	Mengumpulkan data di lapangan Analisis statistik
Sri Widia Ningsih, M.Si	Menyusun proposal Analisis sampel penelitian di laboratorium Menyusun laporan kerja di laboratorium

Ethical Clearance

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS RIAU
FAKULTAS KEDOKTERAN
Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan
Jl. Diponegoro 1, Pekanbaru, Riau, Indonesia
Telp : +62-761-839264, Fax : +62-761-572725
E-mail : erb.fkur@gmail.com



MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE
UNIVERSITY OF RIAU
FACULTY OF MEDICINE
Ethical Review Board for Medicine & Health Research
Jl. Diponegoro 1, Pekanbaru, Riau, Indonesia
Phone : +62-761-839264, Fax : +62-761-572725
E-mail : erb.fkur@gmail.com

Nomor : 67./UN19.1.28/JEPKK/2014

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL – CLEARANCE

Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul :

Ethical Review Board for Medicine & Health Research of the Faculty of Medicine University of Riau, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the proposal entitled :

HUBUNGAN KANDUNGAN PYRIDINIUM CROSSLINK URIN DENGAN PANJANG BADAN NEONATUS DI RSIA ANDINI KOTA PEKANBARU

Peneliti utama
Name of the principal Investigator : Dr.ASLIS WIRDA HAYATI,SP.M.SI
ALKAUSYARI AZIZ,SKM,M.KES
SRI WIDIA NINGSIH,M.SI

Nama institusi
Name of institution : POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES RIAU

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Pekanbaru, 27 Juni 2014
Ketua
Chairman

dr. Wiwit Aqe, M. Biomed, Sp. PA

Lampiran

a. Biaya Penelitian

No	Uraian Kegiatan	Jumlah		Satuan	Biaya Satuan (Rp)	Biaya Keseluruhan (Rp)
		Waktu	Orang			
1	Honorarium					
	a. Peneliti utama	6 jam* 12 minggu	1	OJ	27,500	1,980,000
	b. Anggota peneliti	5 jam* 12 minggu	2	OJ	27,500	3,300,000
	c. Tim Pakar: Ketua		1		400,000	400,000
	Anggota		2		350,000	700,000
	d. PPh Honor Peneliti		3		264,000	264,000
2	Bahan dan Peralatan					
	1. Analisa <i>Pyridinium crosslinks</i> dan Creatinine urin		75	paket	188,000	14,100,000
	2. Kantung Urin		75	paket	9,600	720,000
3	DLL					
	a. Penyusunan dan Penggandaan Laporan Penelitian	16		paket	77,250	1,236,000
	b. Etichal Clearence	1		paket	200,000	200,000
	c. Transportasi tim peneliti	4	3	PP/orang	25,000	300,000
	d. Konsumsi seminar hasil	1		paket	300,000	300,000
TOTAL BIAYA						23,500,000
<i>TERBILANG: DUA PULUH TIGA JUTA LIMA RATUS RIBU RUPIAH</i>						
Keterangan: OJ = orang jam; OH= orang hari						

b. Instrumen Penelitian

URUTAN PENGAMBILAN DATA DI RSIA ANDINI KOTA PEKANBARU

- I. Perawat (Petugas Pengisi Kuesioner) Mengisi Kuesioner di Ruang Adminstrasi

Kuesioner terdiri dari:

1. Lembar "Penjelasan Informasi Persetujuan"
2. Lembar "Informasi Persetujuan"
3. Lembar Isian Data Subjek Penelitian

Prosedur:

1. Petugas kuesioner mendata bayi yang lahir normal (tidak melalui operasi) dan lahir cukup bulan (tidak lahir prematur).
2. Petugas kuesioner mengisi lembar "**INFORMASI PERSETUJUAN**".
3. Petugas kuesioner memberikan kuesioner kepada perawat petugas urin di ruang perawatan bayi.

Waktu pengisian kuesioner:

Kuesioner diisi setelah bayi lahir.

II. Perawat (Petugas Urin) Mengambil Urin Bayi di Ruang Bayi

Alat:

1. Kantong urin bayi
2. Karet gelang
3. Kertas label untuk:
 - a. memberi nama bayi pada kantong urin
 - b. mencatat informasi apakah bayi sudah diberi susu formula atau tidak
 - c. mencatat waktu pengambilan urin
 - d. mencatat tanggal pengambilan urin
4. Spidol permanen
5. Kotak pendingin urin (disediakan oleh prodia untuk menjamin suhu urin yang disimpan oleh petugas urin berada pada suhu kurang dari 2 derajat Celcius (<2⁰C).

Tempat pengambilan urin oleh Petugas Urin:

Urin bayi akan diambil Petugas Urin di Ruang Bayi

Waktu pengambilan urin oleh Petugas Urin:

Urin bayi diambil Petugas Urin setelah bayi dimandikan pagi hari (agar kelamin bayi dalam keadaan bersih untuk menghindari kontaminasi). Kantong urin dipasang pada alat kelamin bayi sebelum bayi dipasang pempers.

Prosedur:

1. Petugas Urin mencocokkan data ibu dengan data bayi yang akan diambil urinnya.
2. Petugas Urin menuliskan nama, waktu dan tanggal serta menuliskan apakah bayi sudah diberi susu formula bayi pada kertas label kemudian menempelkannya pada kantong urin.
3. Petugas Urin memasang kantong urin pada bayi.
4. Petugas Urin memeriksa kantong urin, jika sudah terisi urin minimal 30 ml maka kantong diambil dari bayi dan diikat dengan karet gelang.
5. Petugas Urin menyimpan kantong urin di dalam kotak pendingin yang disediakan oleh Prodia.

III. Mengambil Urin Bayi oleh Staf Prodia di Ruang Bayi

Urin bayi akan diambil Staf Prodia di Ruang Bayi untuk dibawa ke Prodia untuk penanganan sampel sesuai prosedur di Lembar Permintaan Pemeriksaan.

1. Petugas Prodia akan mengambil kantong urin dan memasukkan urin ke dalam pot urin.
2. Petugas Prodia membawa pot urin di dalam kotak pendingin ke Laboratorium Prodia dan disimpan pada suhu di bawah -20 derajat Celcius ($<-20^{\circ}\text{C}$).
3. Pot urin akan disimpan sampai sampel urin terkumpul semua (total sampel urin sebanyak 75 pot).
4. Masing-masing sampel dalam pot urin akan dibagi tiga sehingga akan diperoleh tiga set pot urin (satu set 75 pot urin untuk analisis creatinin di Prodia Cabang Pekanbaru, dan dua set pot urin sebanyak 150 pot urin untuk analisis *Pyridinilum crosslinks* di Prodia Pusat di Jakarta).

PENJELASAN INFORMASI PERSETUJUAN

Yang terhormat Ibu bayi.

Terima kasih sudah bersedia dikunjungi untuk menerima penjelasan tentang pelaksanaan penelitian ini. Saya Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si sebagai peneliti akan memberitahukan kepada Ibu tentang tujuan penelitian, dan peran bayi Ibu dalam penelitian ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan panjang badan bayi dan pada akhirnya akan mengurangi jumlah bayi pendek. Bayi Ibu akan diambil urinnya. Urin bayi Ibu akan diambil sekitar pukul 07.00-10.00 WIB sebanyak 30 ml (satu kali pipis). Urin bayi Ibu akan dikumpulkan oleh perawat.

Beberapa data akan diambil dari bayi dan Ibu. Data bayi yang akan diambil terdiri dari: nama bayi, jenis kelamin bayi, umur bayi, ras bayi. Selain itu, data Ibu yang akan diambil meliputi nama Ibu, tinggi badan Ibu, berat badan Ibu; usia kehamilan Ibu ketika melahirkan, jumlah anak Ibu, pekerjaan Ibu dan perkiraan pengeluaran rumah tangga Ibu per bulan. Kerjasama yang baik antara Ibu dan peneliti diperlukan untuk mencapai tujuan penelitian.

Kami sangat menghargai partisipasi Ibu dalam penelitian ini dan kami berharap bahwa Ibu mau berpartisipasi. Partisipasi Ibu dalam penelitian ini akan memberikan manfaat antara lain Ibu akan mengetahui status gizi bayi Ibu.

Semua data yang diperoleh dari bayi dan Ibu hanya digunakan untuk tujuan penelitian dan akan terus dijaga kerahasiaannya dari masyarakat umum dan akan dipegang oleh peneliti. Semua data penelitian akan menjadi milik Poltekkes Kemenkes Riau. Jika Ibu memiliki pertanyaan berkaitan dengan penelitian ini jangan ragu untuk menghubungi Peneliti: Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si di Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Riau Jl. Melur 103 Kota Pekanbaru HP 0818106440.

Pekanbaru, Juli 2014
Peneliti,

Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si
NIP 197008282001122002

INFORMASI PERSETUJUAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur :
Alamat :
.....
.....
Nomor HP :

Setelah saya membaca dan menerima penjelasan penelitian dari peneliti, saya sepenuhnya mengerti tentang manfaat, tujuan dan konsekuensi dari penelitian ini. Oleh karena itu, saya setuju untuk berpartisipasi sukarela dalam penelitian ini dengan judul: "Hubungan Kandungan *Pyridinium crosslinks* Urin dengan Panjang Badan Neonatus di RSIA Andini Kota Pekanbaru", dan saya menandatangani di bawah ini. Namun, apabila saya merasa ada konsekuensi negatif dari penelitian ini, setiap saat saya bisa berhenti mengikutinya.

Pekanbaru, 2014

Saksi Ibu bayi

Ibu bayi

()

()

Peneliti,

Saksi Peneliti,

Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si

()

Alamat Peneliti:

Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M.Si
Jl. Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Riau,
Jl. Melur 103 Kota Pekanbaru HP 0818106440

LEMBAR ISIAN DATA SUBJEK PENELITIAN

Nama responden :

Jenis kelamin :

Suku bangsa (ras) :

Tempat lahir :

Tanggal lahir :

Panjang badan :

Berat badan :

Lingkar kepala :

Nama ibu bayi :

Tinggi badan ibu :

Berat badan ibu :

Usia kehamilan ibu ketika melahirkan : minggu

Jumlah anak :

Pekerjaan ibu :

Perkiraan pengeluaran rumah tangga per bulan : Rp

Tanggal pengumpulan data :

Nama pengumpul data :

Tanda tangan pengumpul data :

Catatan:

.....

.....

Kepada Yth,

● **Laboratorium Klinik Prodia**

Up. ...

Jl.

/Pekan baru

Telp.....

LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN
Penelitian Dr. Aslis Wirda Hayati, SP, M. Si (Pekanbaru)

No. pasien :	Dokter pengirim :
Nama pasien :	Telepon :
Usia/Tgl lahir :	Tgl. Pengambilan/ Jam :
Jenis Kelamin :	Tgl. Penerimaan/ Jam :
Alamat/telpon :	

JENIS PEMERIKSAAN

Rutin:
● **Kreatinine Urine**

Sampel Simpan:
● **PYD Urine (Quidel)**

Penanganan Sampel

- 1 Persiapan Subjek : Pastikan pengambilan sampel urin benar untuk menghindari kontaminasi
- 2 Lakukan pengambilan sampel, yaitu :
 - a. **1 Pot Urin Steril (Px. PYD Urine)**
 - Tampung **first/second morning void urine specimens** sebanyak minimal 30 cc, catat waktu pengambilan sampel
Pastikan jam pengambilan sama untuk setiap sampel
 - Homogenkan urine, bolak-balik 10 kali, hindari terlalu banyak cahaya
 - Pisahkan ke dalam 5 tabung @ 5 cc, beri identitas, nama dan jenis pemeriksaan
 1. Kreatinine Urine (stabilitas -20° C 6 bulan) 2 sampel cup
Lakukan penanganan sampel seperti biasa sebanyak 2 cup sampel, simpan dan bekukan di -20° C, pengerjaan kreatinine urine bersamaan harinya dengan pengerjaan PYD urine.
 2. PYD urine (stabilitas -20° C 3 bulan) 3 sampel cup
Segera, bekukan dan simpan di -20° C (beri identitas, nama, tanggal)
- 3 Setelah terkumpul, kirim dengan menggunakan **dry ice** ke Lab. Penelitian & Esoterik Lt 3 :

Prodia Tower
Bagian Penunjang Penelitian, lantai 3
Up. Wiwik/Aryo/Aesah/Rina
Jl. Kramat Raya no. 150
Jakarta Pusat

Sampel yang harus dikirimkan :
* 2 sampel cup urin @ 2 cc (px PYD Urine)
4. Catatan di bagian Penelitian:
 - Kreatinine urine dan PYD dikerjakan pada hari yang sama di PRN Jakarta
 - Sisa sampel yang tidak terkirim tetap disimpan -20°C di cabang terkait sebagai back up sampel.

c. Daftar Publikasi dan Karya Tulis Peneliti

ASLIS WIRDA HAYATI

Konsumsi Pangan dan Seng (Zn), serta Determinan Status Seng Ibu Hamil di Kecamatan Leuwiliang dan Cibungbulang, Kabupaten Bogor (Aslis Wirda Hayati, Hardinsyah dan Rimbawan). Forum Pascasarjana Volume 25 Nomor 3 Juli 2002. Program Pascasarjana IPB.

Buku Saku Gizi Bayi, EGC Penerbit Buku Kedokteran. 2008

Hubungan Kabut Asap Kebakaran Hutan dan Lahan dengan Berat Badan Lahir Bayi di RB Harapan Anda Kota Pontianak (Jurnal "Nakes Khatulistiwa" Volume IV Januari 2008)

Faktor-faktor Risiko *Stunting* Anak 0-23 Bulan. Jurnal Forum Pascasarjana 2013, 36(2)

Pola Konsumsi Pangan, Asupan Energi dan Zat Gizi Anak *Stunting* dan Anak Tidak *Stunting* 0-23 Bulan. Jurnal Gizi dan Pangan 2013, 7(2)

ALKAUSYARI AZIZ

Determinan Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) pada Pengawas Menelan Obat (PMO) pada Penderita Tuberkulosis di Kota Pekanbaru Tahun 2008. Jurnal Keperawatan Profesional Indonesia Volume 2 No. 1. Januari 2011. ISSN 2085-8930

Pengaruh Faktor Internal dan Eksternal terhadap Kinerja Dosen dalam Mengajar di Poltekkes Kemenkes Riau Tahun 2012. Jurnal Ibu dan Anak. Volume 1 No. 1. Mei 2013. ISSN 2338-1930

SRI WIDIA NINGSIH

Ningsih, Sri Widia. 2008. Bioetanol dari Fermentasi Rumput Raja (*Pennisetum purpureum*). Jurnal Teknologi: 8(1): 11-14 (ISSN 1412-1476).

Ningsih, Sri Widia. 2008. Perubahan Kandungan Lignin selama Proses Pengomposan TKS. Jurnal Sains dan Teknologi. Reaksi: 6(11): 1-3 (ISSN: 1693-248x).