



UNIVERSITAS
KRISTEN
MARANATHA

Fakultas
Kedokteran

PENELITIAN BIOMEDIK DAN ILMU KEDOKTERAN

Statistika Dasar dan Penelusuran Artikel Ilmiah



EDITOR :
Meilinah Hidayat
Cindra Paskaria
Decky Gunawan



PENELITIAN BIOMEDIK DAN ILMU KEDOKTERAN

PENULIS:

Dr. Meilinah Hidayat, dr., M.Kes., dkk

EDITOR:

Dr. Meilinah Hidayat, dr., M.Kes.

Cindra Paskaria, dr., MKM.

Decky Gunawan, dr., M.Kes., AIFO.



PENERBIT ALFABETA BANDUNG

UNDANG-UNDANG REPUBLIK INDONESIA
NUMOR 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA

Pasal 9

- (1) Pencipta atau pemegang Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 memiliki Hak Ekonomi untuk melakukan:
 - a. Penerbitan Ciptaan;
 - b. Penggandaan Ciptaan dalam segala bentuknya;
 - e. Pendistribusian Ciptaan atau salinannya;
 - g. Pengumuman Ciptaan;
- (2) Setiap orang yang melaksanakan hak ekonomi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib mendapatkan izin Pencipta atau Pemegang Hak Cipta.
- (3) Setiap Orang yang tanpa izin Pencipta atau Pemegang Hak Cipta dilarang melakukan penggandaan dan/atau Penggunaan Secara Komersial Ciptaan.

Pasal 113

- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp. 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang keras memperbanyak, memfotokopi sebagian atau seluruh isi buku ini, serta memperjualbelikannya tanpa mendapat izin tertulis dari Penerbit.

© 2020, Penerbit Alfabeta, Bandung

Pnlt29 (vii + 180) 18 x 25 cm

Judul Buku : Penelitian Biomedik dan Ilmu Kedokteran

Editor : Dr. Mcilinah Hidayat, dr., M.Kes.
Cindra Paskaria, dr., MKM.
Decky Gunawan, dr., M.Kes., AIFO.

Penerbit : ALFABETA, cv
Jl. Gegerkalong Hilir No. 84 Bandung
Telp. (022) 200 8822 Fax. (022) 2020 373
Mobile/Message: 081 1213 9484
Website: www.cvalfabeta.com
Email: alfabetabd@yahoo.co.id

Cetakan Kesatu : 2020

ISBN : 978-602-289-640-1

Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI)

KATA SAMBUTAN

Puji syukur kepada Tuhan, atas terselesaikannya buku Penelitian Biomedik dan Ilmu Kedokteran. Saya mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah bekerja keras untuk menyusun buku ini, baik semua para penulis, dan para editor buku ini, maupun pihak-pihak lain yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini.

Sebagai institusi pendidikan, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha harus selalu memperbaharui materi pembelajaran sesuai standar yang berlaku. Karya tulis ilmiah menjadi syarat penting kelulusan seorang sarjana kedokteran. Untuk mempersiapkan dan menyusun karya tulis ilmiah yang baik, disusunlah buku Penelitian Biomedik dan Ilmu Kedokteran ini. Setiap mahasiswa kedokteran harus mempelajarinya dengan sungguh-sungguh sehingga dapat meneliti, menulis dan menyusun laporan hasil penelitiannya dengan benar sesuai dengan format dan kaidah-kaidah penulisan penelitian ilmiah. Mahasiswa diharapkan dapat menuliskan karya tulis ilmiahnya dengan baik serta memublikasikan hasil tulisannya tersebut untuk menunjang karirnya sebagai seorang dokter di masa mendatang.

Besar harapan saya, buku ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh segenap penggunanya. Demikianlah kata sambutan saya, selamat belajar, sukses, dan senantiasa diberkati Tuhan.

Bandung, Desember 2020

Dr. Diana Krisanti Jasaputra, dr., M Kes.
Dekan FK Universitas Kristen Maranatha

KATA SAMBUTAN

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas diterbitkannya buku penunjang pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha yang merujuk kepada Kerangka Kualifikasi Nasional Indonesia (KKNI). Dalam penerapan KKNI, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha menggunakan metode pembelajaran *Problem Based Learning* (PBL).

Melalui sistem pembelajaran PBL mahasiswa dituntut aktif, mandiri dan belajar sepanjang hayat. Metode-metode pembelajaran diarahkan untuk memancing keingintahuan, memotivasi mahasiswa untuk belajar secara mandiri, melatih untuk berpikir kritis yang berguna baik pada saat perkuliahan maupun ketika mahasiswa sudah terjun di masyarakat sebagai dokter. Pembelajaran ini akan berhasil apabila mahasiswa aktif dalam mencari materi pengetahuan dari berbagai sumber yang dapat dipercaya dan dengan demikian melalui pembelajaran mandiri mahasiswa akan lebih mengingat apa yang telah mereka pelajari dan menguasai keahlian untuk belajar.

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha menerbitkan panduan belajar berupa buku dengan maksud menjembatani tujuan pembelajaran dengan materi dunia kedokteran yang sangat banyak, dinamis, dan kompleks. Tidak ada buku yang dapat menjelaskan kompleksitas dan pengembangannya hanya seorang pembelajar yang dapat menjawab tantangan ini di masa depan. Isi buku ini hanya mencakup panduan umum dari materi yang harus dipelajari oleh mahasiswa secara individual. Mahasiswa wajib mencari sumber pustaka lain untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan mereka. Melalui buku ini diharapkan mahasiswa dapat lebih terarah dan termotivasi untuk mempelajari lebih dalam lagi berbagai topik baik materi pengetahuan, praktikum, dan ketrampilan klinik.

Akhir kata kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam pembuatan buku ini.

Bandung, Desember 2020

dr. July Ivone, M.K.K., M.Pd.Ked
Ketua *Medical Education Unit*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan, atas penyusunan dan penerbitan buku Penelitian Biomedik dan Ilmu Kedokteran. Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, para kontributor, dan semua pihak yang telah bekerja keras dalam penyusunan dan penerbitan buku ini.

Salah satu syarat kelulusan di Fakultas Kedokteran adalah menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah. Agar dapat menunjang hal tersebut, mahasiswa FK harus memahami berbagai teori dasar penelitian dan penulisan ilmiah. Materi di dalam buku ini diharapkan dapat menunjang hal tersebut. Buku ini terdiri dari beberapa materi mengenai penulisan karya tulis ilmiah, statistika bidang kesehatan, dan teknik laboratorium terkini. Mahasiswa diharapkan dapat mempelajarinya dengan baik agar dapat menunjang penelitian dan penulisan KTI-nya sesuai dengan tujuan penyusunan dan penerbitan buku ini.

Kami memohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam penyusunan dan penerbitan buku ini. Besar harapan kami, buku ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh segenap penggunanya.

Bandung, Desember 2020

Tim Editor

DAFTAR KONTRIBUTOR

Cindra Paskaria, dr., MKM.
Demes Chormelia Martantiningtyas S.Si.,M.Sc
Dr. Diana Krisanti Jasaputra, dr., M Kes.
H. Edwin Setiabudi, dr., SpPD., KKV, FINASIM.
Dr. Hana Ratnawati, dr., M.Kes.
Dr. Julia Windi Gunadi, dr., M.Kes.
Dr. Meilinah Hidayat, dr., M.Kes.
Penny Setyawati, dr., SpPK, M.Kes.
Stella Tinia Hasianna, dr, M.Kes, IBCLC.
Susan Irawati, B.Biomed Sc., M.Biomed Sc.
Prof. Dr. Susy Tjahjani, dr., M.Kes.

DAFTAR ISI

JUDUL	i
KATA SAMBUTAN	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR KONTRIBUTOR	vi
DAFTAR ISI	vii
BAB I USULAN PENELITIAN	1
BAB II METODE PENELITIAN	11
BAB III UJI KLINIK AN DESAIN UJI KLINIK	20
BAB IV ETIK PENELITIAN KESEHATAN	26
BAB V PENELITIAN MENGGUNAKAN HEWAN COBA	35
BAB VI <i>CRITICAL APPRAISAL</i>	45
BAB VII PENULISAN ABSTRAK	53
BAB VIII DAFTAR PUSTAKA	62
BAB IX STATISTIK DESKRIPTIF	71
BAB X STATISTIK INFERENSIAL	77
BAB XI BESAR SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL	83
BAB XII BASIC CELL CULTURE	89
BAB XIII STEM CELL	98
BAB XIV <i>IMMUNOASSAY</i>	106
BAB XV <i>POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)</i>	120
LAMPIRAN	141

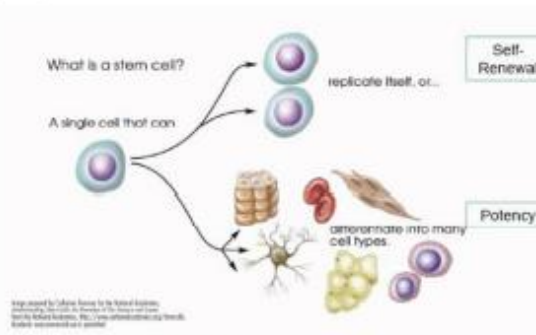
Pendahuluan

Stem cell adalah sel yang menjadi awal mula dari pertumbuhan sel lain yang menyusun keseluruhan tubuh organisme. *Stem cell* merupakan awal dari pembentukan berbagai jenis sel penyusun tubuh. *Stem cell* berasal dari kata *stem* (batang) dan *cell*, yang dalam bahasa Indonesia disebut **sel punca** yang berarti sel yang awal mula. *Stem cell* belum punya morfologi dan fungsi spesifik tetapi karakteristik *stem cell* yang utama adalah kemampuan *self-renew* yaitu dapat ber-replikasi berulang kali dan dapat berkembang menjadi jenis sel yang berbeda/berdiferensiasi tergantung dari lingkungan mikro disekitarnya (Tweedel, 2004).

Karakteristik *Stem cell*

Terdapat 3 karakteristik *stem cell* yaitu:

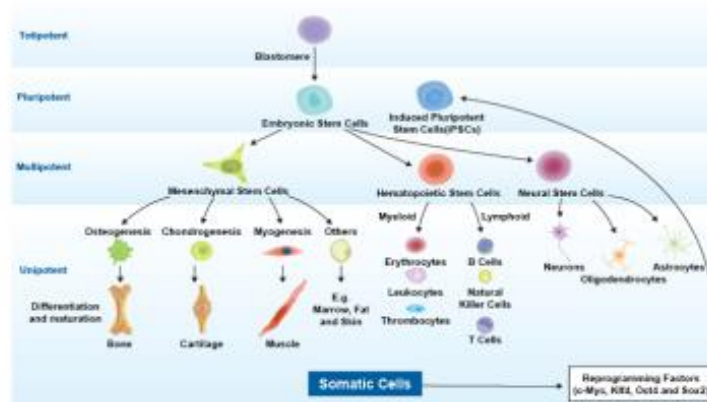
- Belum berdiferensiasi (*undifferentiated*) yaitu belum memiliki bentuk dan fungsi spesifik.
- Mampu memperbarui diri (*self-renewal*) yaitu mampu ber-replikasi dan menghasilkan sel berkarakteristik sama seperti sel induknya.
- Dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel (*multipotent* atau *pluripotent*.)



Gambar 13.1 Karakteristik *Stem cell*
(Introduction to stem cells. www.cryosave.in)

Kemampuan diferensiasi *stem cell* berbeda-beda tergantung sumber dari *stem cell*. Kemampuan diferensiasi ini disebut sebagai plastisitas *stem cell*. Terdapat 4 tingkat plastisitas *stem cell*, sebagai berikut: (Angeles, 2007, Filips, 2004).

- **Totipoten:** *stem cell* totipoten dapat berdiferensiasi menjadi semua tipe sel dan jaringan dalam tubuh termasuk sel pembentuk jaringan ekstra embrional (plasenta, amnion). Biasanya didapatkan pada *embryonic stem cell* pada embrio usia sekitar 5-7 hari.
- **Pluripoten:** *stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi semua tipe sel dari ketiga lapisan germinal (ektoderm, mesoderm, endoderm), tetapi tidak dapat menghasilkan sel pembentuk jaringan ekstra embrional. *Stem cell* jenis ini didapatkan pada embrio usia sekitar 5 hari sampai 6 minggu.
- **Multipoten:** *stem cell* hanya dapat menghasilkan sel yang berasal dari sel progenitor yang sama. *Stem cell* jenis ini didapatkan pada *adult stem cell*. Contoh: *hematopoietic stem cell* berdiferensiasi menjadi sel-sel darah, *mesenchymal stem cells* menjadi adiposit, osteosit, khondrosit, sel otot.
- **Unipoten:** *stem cell* yang hanya dapat menghasilkan sel khusus dari suatu jaringan tubuh atau organ, jadi memiliki sifat regenerative untuk menggantikan sel yang rusak. *Stem cell* jenis ini didapatkan pada *adult stem cell*. Keberadaan *stem cell* ini dimaksudkan untuk menjaga kontinuitas regenerasi populasi sel yang menyusun jaringan dan organ tubuh. Contoh: *stem cell* pada stratum basalis epidermis (*epidermal stem cell*) akan menggantikan sel-sel di lapisan di atasnya yang rusak/mati.



Gambar 13.2 Plastisitas *Stem cell* (www.novusbio.com/research-areas/stem-cells)

Jenis-Jenis Stem Cell

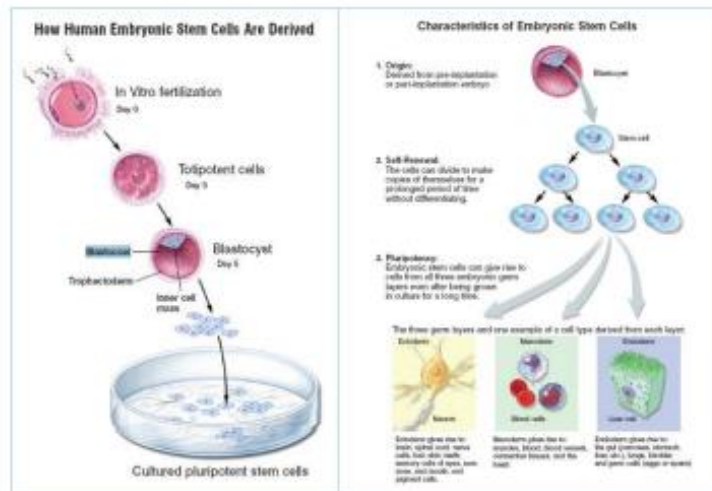
1. *Embryonic stem cell* / sel punca embrionik
2. *Adult stem cell* / sel punca dewasa
3. *Induced pluripotent stem cell*.

Berikut ini akan dibahas masing-masing jenis *stem cell*.

1. *Embryonic stem cell*

Embryonic stem cell adalah *stem cell* yang didapat pada saat perkembangan individu masih berada dalam tahap embrio yaitu masih dalam stadium *blastocyst*. *Blastocyst* terdiri dari 2 jenis sel yaitu inner cell mass dan sel dari *trophectoderm*. *Trophectoderm* akan berkembang menjadi plasenta, sedangkan *inner cell mass* akan berkembang menjadi semua jenis sel dan jaringan serta organ dalam tubuh. Pada *inner cell mass* inilah bisa didapatkan *embryonic stem cells*, dan umumnya didapat pada embrio usia 3-5 hari (Tweedell, 2004).

Embryonic stem cell merupakan awal dari seluruh jenis sel dalam tubuh, bersifat pluripoten dan mempunyai daya proliferasi yang tinggi karena mempunyai telomere yang panjang dengan enzim telomerase aktif. Kerugian penggunaan *embryonic stem cell* yaitu adanya *immune rejection* dari tubuh dan bila terjadi proliferasi yang berlebihan dapat memicu pembentukan *embryoid bodies* yang selanjutnya menjadi teratoma. Namun hal utama tidak digunakannya *embryonic stem cell* adalah karena masalah etika (Angeles et al., 2007).



Gambar 13.3 Karakteristik *Embryonic Stem cells* (Yu, 2006)

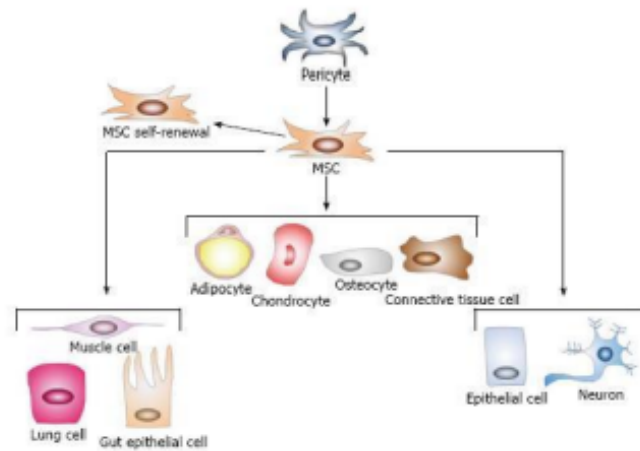
2. *Adult stem cell*

Adult stem cell disebut juga *non-embryonic stem cell* atau *somatic stem cell* adalah *stem cell* yang ditemukan di antara sel-sel lain yang telah berdiferensiasi, jadi berada dalam suatu jaringan yang telah mengalami maturasi. Sepanjang kehidupan organisme, *adult stem cell* ini berfungsi sebagai sistem internal untuk memperbaiki atau mengganti sel-sel yang rusak atau mati. Jadi keberadaan *stem cell* ini untuk menjaga homeostasis jaringan. *Adult stem cell* ini bersifat multipoten yang berarti mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang berasal dari sel progenitor yang sama. Umumnya *adult stem cell* ini berada dalam status quiescent atau tidak bermitosis untuk jangka waktu lama sampai suatu saat dibutuhkan untuk mengganti sel-sel yang rusak/mati (Filip, 2003; Yu, 2006).

Kemampuan proliferasi *adult stem cell* lebih rendah dibandingkan *embryonic stem cell* dan konsentrasinya juga hanya sedikit, sebagai contoh: konsentrasi *adult stem cell* jaringan hematopoietik di *bone marrow* 1 : 10⁵.

Adult stem cell berdasarkan alur diferensiasinya digolongkan menjadi: (Filips, 2003)

- *Stem cell hematopoietic*: mampu berdiferensiasi menjadi seluruh jenis sel darah.
- *Stem cell* jaringan saraf: mampu berdiferensiasi menjadi 3 jenis utama sel saraf (astroisit, oligodendrosit, neuron).
- *Stem cell* jaringan kulit di stratum basalis epidermis mampu berdiferensiasi menjadi keratinosit, fibroblas dan sel folikel rambut.
- *Stem cell* di jantung mampu berdiferensiasi menjadi sel endotel, kardiomyosit, sel otot polos.
- *Stem cell* mesenkimal (*Mesenchymal stem cells/MSCs*) adalah *stem cell* yang berasal dari jaringan pengikat atau stroma di antara organ. *MSCs* dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel lapisan mesodermal, seperti osteosit, kondrosit, adiposit, sel penyusun jaringan pengikat, tetapi melalui transdiferensiasi ternyata juga dapat membentuk sel-sel dari endodermal seperti paru dan epitel saluran pencernaan dan juga sel-sel dari ektodermal seperti neuron dan sel epitel. Transdiferensiasi yaitu diferensiasi *stem cell* menjadi sel dewasa di luar alur diferensiasi yang biasanya terjadi pada *stem cell* tersebut (Glenn, 2014).



Gambar 13.4 Karakteristik *Mesenchymal Stem cells* (Glenn, 2014)

Adult stem cell bisa didapatkan pada jaringan/organ berikut ini:

- Hematopoietik *stem cell* (*bone marrow*, *umbilical cord*, darah perifer).
- *Adipose tissue* (jaringan lemak).
- Darah menstruasi.
- Pulpa gigi.
- Jaringan tulang rawan / cartilago.
- Jaringan tulang / osseous.
- Parenkim hepar.
- Otot jantung.

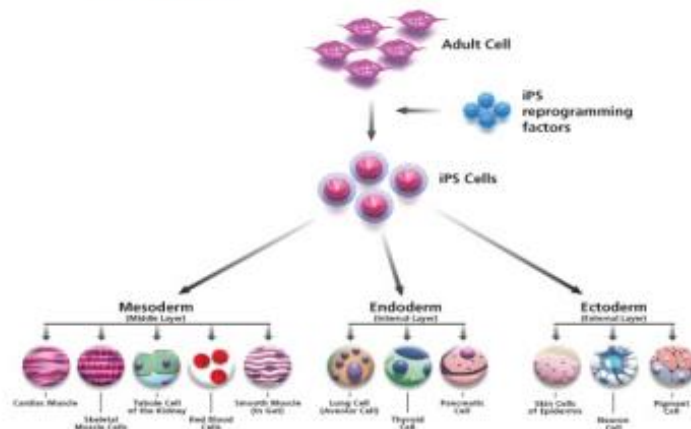
Potensi diferensiasi sel-sel makhluk hidup terus mengalami penurunan, seiring dengan bertambah lanjutnya usia (Filips, 2003; Yu, 2006).

3. *Induced pluripoten stem cell*

Adult stem cell mempunyai keterbatasan, yaitu bersifat multipoten dan jumlahnya hanya sedikit. Itu sebabnya pada tahun 2006, peneliti berhasil mengembangkan suatu kondisi yang memungkinkan sel somatik dari orang dewasa diprogram ulang (*re-programmed*) sehingga mempunyai karakteristik seperti *embryonic stem cell*. *Re-programmed stem cells* ini disebut sebagai *induced pluripotent stem cells* (iPSCs). Jadi

induced pluripotent stem cell adalah sel somatik yang diprogram ulang sedemikian rupa sehingga memiliki potensi pluripoten seperti *embryonic stem cell* (Glenn, 2014).

Sel yang telah berdiferensiasi, seperti sel kulit, dapat diprogram ulang menjadi sel yang berpotensi pluripoten. Proses pemrograman ulang berlangsung selama beberapa minggu dengan 'memaksa' sel mengekspresikan gen regulator utama untuk pluripoten. Pada akhir proses ini, gen regulator utama akan mengubah ekspresi seluruh gen menjadi berpotensi pluripoten dan dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam jaringan yang berasal dari ketiga jaringan dasar. Proses ini seolah-olah mengembalikan perkembangan sel ke proses yang awal mula (Yu, 2006).



Gambar 13.5 *Induced Pluripotent Stem cells* (www.sigmaaldrich.com/)

Peranan *Stem cell* Dalam Terapi Biomedis

Mengingat kemampuan regeneratifnya yang unik, maka *stem cell* menjadi tumpuan terapi masa depan khususnya untuk penyakit-penyakit degeneratif. Itu sebabnya perlu dipahami sifat genetik dan *molecular signal* yang meregulasi pembelahan dan diferensiasi *stem cell*.

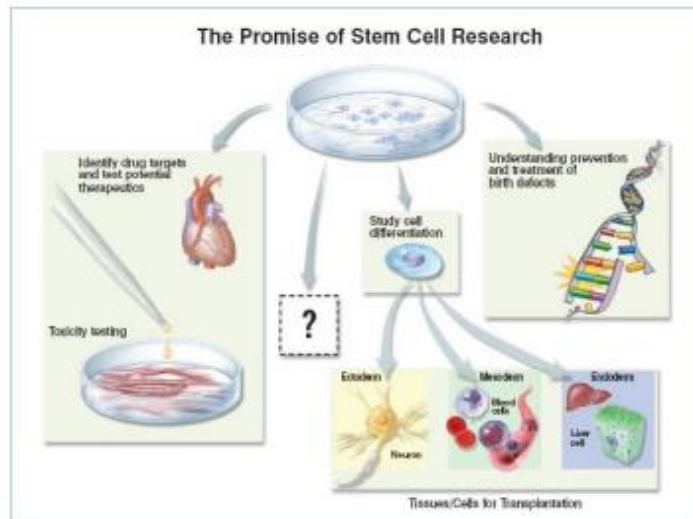
Aplikasi utama dari *stem cell* dalam bidang medis adalah untuk pembentukan sel atau jaringan sebagai terapi berbasis sel atau lebih dikenal dengan istilah *tissue engineering* (rekayasa jaringan). *Tissue engineering* dimanfaatkan untuk regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan atau penuaan (. Namun terapi berbasis *stem cell* ini mempunyai banyak kendala, untuk *adult stem cell* harus ditentukan metode kultur yang optimal sehingga bisa mendapatkan sel dalam jumlah yang cukup dan juga perlu dipelajari

kondisi agar sel berdiferensiasi seperti yang diinginkan. Untuk bisa mewujudkan hal ini, para ilmuwan harus mampu memanipulasi *stem cell* agar memiliki karakteristik yang sesuai dengan kebutuhan, yaitu memahami cara diferensiasi, cara transplantasi, dan *engraftment*. Dan juga harus mengembangkan prosedur cara pemberian/aplikasi populasi *stem cell* disertai induksi vaskularisasi. *Adult stem cell* sudah banyak digunakan untuk kelainan hematologi dengan transplantasi sumsum tulang (Filip, 2003; Samsudin 2003).

Aplikasi *stem cell* untuk tujuan transplantasi, maka harus diperhatikan hal-hal berikut:

- *Stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel yang diinginkan
- *Stem cell* dapat berproliferasi dan menghasilkan jumlah sel yang cukup untuk dapat menggantikan bagian jaringan yang rusak
- *Stem cell* tersebut dapat bertahan hidup di tubuh penerima
- Di-integrasikan ke jaringan sekitarnya setelah transplantasi
- Tidak ditolak oleh sistem imun penerima
- Berfungsi dengan tepat selama hidup penerima.

Terapi *stem cell* merupakan terapi yang menjanjikan untuk masa depan, namun masih banyak rintangan teknis yang harus dicarikan jalan keluar melalui penelitian intensif (Yu, 2006).



Gambar 13.6 *Stem cell Therapy* (Yu, 2006)

DAFTAR PUSTAKA

- Angeles, V.T., Reijopera, R.A. (2007). Germ cell differentiation. In: *Embryonic stem cells*. Springer, 109-128.
- Filip S, English D, Mokry J. (2004). Issues in *stem cell* plasticity. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 8, No 4, pp. 572-577
- Filip S, Mokry J, I Hruska. (2003). Adult *stem cells* and their importance in cell therapy. *Folia Biol.(Prague)*, 49: 9-14
- Glenn J.D, Whartenby K.A. (2014). Mesenchymal *stem cells*: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem cells* 2014; 6(5): 526-539
- Samsudin R. (2003). *Stem cell* and tissue engineering – the challenge of imitating nature. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, Vol. 10, No. 2, (1-3)
- Tweedel KS. (2004). *Embryos, clones and stem cells*. *The Scientific World Journal* Vol. 4, 662–715 DOI 10.1100/tsw.2004.121
- Yu J, Thomson JA. (2006). *Embryonic stem cells* in *Regenerative medicine*.

-oo0oo-