

HUBUNGAN ASUPAN PROTEIN, FOSFOR, DAN KALSIUM DENGAN KEPADATAN TULANG WANITA DEWASA AWAL

Artikel Penelitian

disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
studi pada Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran

Universitas Diponegoro



disusun oleh:

LAILLA NURRIN FAIZAH

22030111120011

PROGRAM STUDI ILMU GIZI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2015

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel penelitian dengan judul “Hubungan Asupan Protein, Fosfor, dan Kalsium dengan Kepadatan Tulang Wanita Dewasa Awal” telah direvisi dan dipertahankan di hadapan reviewer.

Mahasiswa yang mengajukan

Nama : Lailla Nurrin Faizah
NIM : 22030111120011
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Ilmu Gizi
Universitas : Diponegoro Semarang
Judul Artikel : Asupan Protein, Fosfor, dan Kalsium dengan Kepadatan Tulang Wanita Dewasa Awal

Semarang, 29 September 2015

Pembimbing,

Deny Yudi Fitrianti, S.Gz., M.Si
NIP : 198507052015042001

CORRELATION OF PROTEIN, PHOSPHORUS, AND CALCIUM INTAKE TO BONE MINERAL DENSITY IN EARLY ADULT WOMEN

Laila Nurrin Faizah¹, Deny Yudi Fitrianti²

ABSTRACT

Background : Excessive protein and phosphorus intake has a detrimental effect to bone density. That was because the acid can affect the acid-base balance that causes increased calcium excretion in the urine. However, that mechanism does not occur if calcium intake was adequate.

Objective : To determine correlations of protein, phosphorus, and calcium intake to bone mineral density in early adult women.

Methods : Cross sectional study design with 46 early adult women, aged between 19-24 years. The data taken were weight and height, bone mineral density was measured by qualitative ultrasound, protein, phosphorus, calcium, potassium, sodium, caffeine intake was measured by food frequency questioner, and physical activity score using physical activity record. Bivariat analysis was using Pearson Product moment and rank Spearman.

Results : Osteoporosis was found 2,1% and osteopenia 31,9%. Moreover subjects have excessive protein intake (46,8%), excessive phosphorus intake (57,4%), less calcium intake (95,7%), and have low physical activity level (78,7%). There was significant correlation between physical activity level to bone mineral density ($r=0,422$ 0,003). However, there are no correlation between protein, phosphorus, calcium intake to bone mineral density ($p>0,005$)

Conclusion : There are no correlation of protein, phosphorus, and calcium intake to bone mineral density. However, there are significant correlation of physical activity to bone mineral density.

Keywords : bone mineral density, protein intake, phosphorus intake, calcium intake

¹College Student of Nutrition Science Medical Faculty in Diponegoro University

² Lecturer of Nutrition Science Medical Faculty in Diponegoro University

HUBUNGAN ASUPAN PROTEIN, FOSFOR, DAN KALSIUM DENGAN KEPADATAN TULANG PADA WANITA DEWASA AWAL

Laila Nurrin Faizah¹, Deny Yudi Fitrianti²

ABSTRAK

Latar Belakang : Asupan protein dan fosfor yang berlebihan berpengaruh negatif terhadap kepadatan tulang. Hal tersebut dikarenakan dapat mempengaruhi keseimbangan asam–basra yang menyebabkan terjadinya peningkatan ekskresi kalsium dalam urin. Namun, mekanisme tersebut tidak terjadi jika asupan kalsium sesuai kebutuhan.

Tujuan : Mengetahui hubungan asupan protein, fosfor, dan kalsium terhadap kepadatan tulang pada wanita dewasa awal.

Metode : Penelitian bersifat observasional dengan desain *cross-sectional*. Subjek sebanyak 46 wanita dewasa awal berusia 19-24 tahun. Pengukuran berat badan dan tinggi badan menggunakan *microtoise* dan timbangan digital, pengukuran kepadatan tulang *calcaneus* dengan *qualitative ultrasound*, penilaian asupan dengan menggunakan formulir *food frequency questionare*, dan tingkat aktivitas fisik menggunakan *record* aktivitas fisik. Analisis data korelasi menggunakan *Pearson Product moment* dan *rank-Spearman*.

Hasil : Terdapat kejadian osteoporosis sebesar 2,1% dan osteopenia sebesar 31,9%. Sebagian besar subjek memiliki asupan protein lebih (46,8%), asupan fosfor lebih (57,4%), asupan kalsium kurang (95,7%), dan memiliki aktivitas fisik yang tergolong ringan (78,7%). Aktivitas fisik memiliki hubungan dengan kepadatan tulang ($r=0,422$ 0,003). Namun, asupan protein, fosfor, kalsium, tidak memiliki hubungan dengan kepadatan tulang ($p>0,05$).

Kesimpulan : Asupan protein, fosfor, dan kalsium tidak memiliki hubungan dengan kepadatan tulang. Akan tetapi aktivitas fisik memiliki hubungan dengan kepadatan tulang.

Kata Kunci : kepadatan tulang, asupan protein, asupan fosfor, asupan kalsium

¹Mahasiswa Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Dosen Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan penyakit yang paling umum terjadi pada tulang, penyakit ini ditandai dengan penurunan kepadatan tulang dan peningkatan risiko terjadinya patah tulang.¹ Osteoporosis menjadi masalah kesehatan yang serius karena prevalensinya di seluruh dunia yang terus meningkat. Diperkirakan kejadian patah tulang di seluruh dunia akan meningkat 10 kali lipat pada Tahun 2022.²

Proses puncak perkembangan tulang terjadi sebelum umur 30 tahun, setelah itu tidak dapat menambah kepadatan tulang secara signifikan. Sebesar 90% puncak pertumbuhan tulang terjadi pada umur 18 tahun untuk wanita dan 20 tahun untuk laki-laki, sehingga masa ini adalah masa terbaik untuk menginvestasikan kepadatan tulang. Perubahan kepadatan tulang pada wanita setelah umur 30 tahun dan sebelum menopause hanya sedikit. Namun beberapa tahun setelah menopause, terjadi penurunan kepadatan tulang yang tajam, sehingga dapat memicu osteoporosis.³

Setiap orang memiliki risiko mengalami osteopenia atau terjadinya penipisan kepadatan tulang dan akan berlanjut menjadi osteoporosis jika tidak dilakukan tindakan segera.¹ Menurut data Riskesdas Tahun 2005, Jawa tengah merupakan satu dari lima propinsi di Indonesia yang termasuk kategori memiliki risiko tinggi penderita osteoporosis yaitu sebesar 24,02%. Penelitian pada Tahun 2011 diketahui 6,3% responden pada usia 20-25 tahun menderita osteoporosis dan 51,5 % menderita osteopenia disebabkan kurangnya asupan kalsium.⁴ Sedangkan di Semarang, pada Tahun 2012 prevalensi osteopenia pada wanita dewasa awal usia 18 - 24 tahun sebesar 39,5% yang disebabkan rendahnya asupan kalsium dan kurangnya aktifitas fisik.⁵

Gaya hidup yang terjadi pada masa dewasa awal usia 18-24 tahun seperti kebiasaan merokok, minum-minuman beralkohol, minum-minuman bersoda, minum kopi, tidak berolah raga, tidak minum susu, *sedentary life style*, konsumsi makanan cepat saji yang umumnya tinggi protein⁶, dan asupan kalsium kurang⁷ dapat meningkatkan risiko osteoporosis pada masa ini.⁸ Penelitian pada remaja SMA menunjukkan sebesar 76,2% remaja dalam kategori kurang mengkonsumsi kalsium. Rata-rata asupan kalsium hanya 559,05 mg/hr atau 55,9% dari Angka Kecukupan Gizi (AKG).⁷

Penelitian menyebutkan bahwa asupan protein baik hewani dan nabati yang berlebih dapat memicu respon keseimbangan asam-basa. Katabolisme asupan protein akan menghasilkan ion ammonium dan sulfat yang berasal dari asam amino yang mengandung sulfur yang bersifat asam, selanjutnya kalsium dalam tulang akan dimobilisasi untuk menetralkan asam, sehingga *urinary calcium* akan meningkat ketika asupan protein meningkat. Sumber protein nabati memiliki kandungan sulfur/g bahan yang sama dengan sumber protein hewani.⁹ Peningkatan *urinary calcium* yang disebabkan asupan tinggi protein akan meningkatkan risiko osteoporosis. Penelitian membandingkan antara diet tinggi protein dengan normal protein menunjukkan diet tinggi protein menurunkan kepadatan tulang pada bagian ultradistal radius, tulang belakang, dan panggul. Volume tulang spons dan kandungan mineral pada tulang tibia juga menurun dibandingkan diet dengan normal protein.¹⁰

Efek asupan protein terhadap penurunan kepadatan tulang tidak terjadi jika asupan kalsium memenuhi kebutuhan. Kalsium akan berperan sebagai penyeimbang dari pembentukan asam.¹¹ Penelitian menyatakan asupan protein yang melebihi kebutuhan dapat menurunkan risiko patah tulang sebesar 85% pada subjek dengan asupan kalsium sesuai kebutuhan yakni lebih dari 800 mg/hari.¹² Fosfor yang terkandung dalam protein hewani memiliki efek yang sama dengan protein jika asupan kalsium tidak memenuhi kebutuhan. Penelitian mengenai rasio asupan kalsium dan fosfor yang rendah, yakni $\leq 0,5$ mengganggu keseimbangan kalsium dan meningkatkan resorpsi tulang yang ditandai dengan peningkatan PTH dan ekskresi kalsium dalam urin.¹³

Prevalensi osteoporosis pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki dan akan mengalami penurunan kepadatan tulang yang drastis setelah masa menopause sehingga menjadikan wanita lebih rentan mengalami osteoporosis. Fenomena yang terjadi pada dewasa awal yang mengkonsumsi tinggi asupan protein, fosfor, dan rendah kalsium menambah risiko pada wanita mengalami osteoporosis. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengkaji hubungan asupan protein, fosfor, dan kalsium dengan kepadatan tulang pada wanita dewasa awal.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Kampus Jurusan Peternakan Fakultas Peternakan dan Pertanian Universitas Diponegoro Semarang pada bulan Juni 2015. Penelitian ini termasuk dalam ruang lingkup gizi masyarakat dan merupakan penelitian observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*.

Populasi terjangkau adalah semua mahasiswa Jurusan Peternakan Fakultas Peternakan dan Pertanian Univeritas Diponegoro yang tergolong dewasa awal yakni usia 19-24 tahun. Kriteria inklusi subjek penelitian antara lain: wanita berusia 19-24 tahun, memiliki IMT (Indeks Massa Tubuh) normal (18,5-22,9 kg/m²), tidak memiliki penyakit tertentu seperti diabetes mellitus > 5 tahun, gagal ginjal¹⁴, dan gangguan hormon tiroid¹⁵, tidak memiliki kebiasaan minum alkohol, tidak memiliki kebiasaan merokok, tidak menjalani diet vegetarian selama > 5 tahun¹⁶, tidak menggunakan obat glukokortikoid, obat hormon (AIs, GnRH, DMPA), tyroid replacement therapy, agent CNS (anticonvulsant, antidepressant, antipsychotics), dan obat penurun asam lambung (PPIs, H2RAs) yang menahun¹⁷ dan bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangai *informed consent*.

Berdasarkan perhitungan besar sampel dengan rumus penelitian analitik korelasi¹⁸, jumlah sampel minimal yang diperlukan sebanyak 46 orang. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*, dimana sampel yang datang diukur dan menjadi subjek sesuai kriteria inklusi sampai sampel minimal terpenuhi. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah asupan protein, asupan fosfor, dan asupan kalsium. Variabel terikat adalah kepadatan tulang dengan variabel perancu antara lain asupan kalium, asupan natrium, asupan kafein, dan aktifitas fisik.

Tingkat asupan protein adalah rata-rata asupan protein per hari dikali 1,25 (rentang kebutuhan protein 1-1,5 g/kgBB¹⁹) kemudian dikali seratus persen. Asupan protein gram per hari diukur dengan menggunakan FFQ (*Food Frequency Questionnaire*) semi kuantitatif kemudian diolah dengan menggunakan *nutrisurvey*. Asupan mineral fosfor, kalsium, kalium, dan natrium adalah rata-rata banyaknya mineral yang dikonsumsi dengan satuan milligram per hari yang diketahui dengan FFQ semi kuantitatif dan diolah dengan *nutrisurvey* dan

dibandingkan dengan AKG (Angka Kecukupan Gizi) dan 800 mg untuk kalsium¹². Asupan protein dan mineral tersebut dikategorikan kurang apabila persen asupan dengan kebutuhan < 80%, normal apabila di antara 80-110%, dan lebih jika persen asupan dengan kebutuhan > 110%.²⁰ Asupan kafein adalah rata-rata asupan kafein yang dikonsumsi per hari yang dikategorikan normal \leq 300 mg/hari dan tinggi > 300 mg/hari²¹ yang diketahui dengan FFQ semi kuantitatif.

Kepadatan tulang didefinisikan sebagai nilai pemeriksaan kepadatan tulang yang diukur dengan menggunakan alat QUS (*Qualitative Ultrasound*) bagian tumit dengan hasil berupa T-score. Disebut osteoporosis jika nilai kepadatan tulang < -2,5 dan osteopenia jika nilai kepadatan tulang (-1) – (-2,5), dan dikategorikan normal apabila >-1. Aktifitas fisik adalah rata-rata energi dalam satuan kkal yang dikeluarkan dalam 24 jam dihitung berdasarkan jenis dan lama kegiatan yang dilakukan dengan menaksir pengeluaran energi selama 2 hari (hari aktif dan hari libur) dengan menggunakan *record* aktifitas fisik yang dikategorikan ; ringan jika besar energi < 2100 kkal, sedang jika besar energi antara 2100-2399 kkal, berat jika besar energi antara 2400-2699 kkal, dan sangat berat jika besar energi \geq 2700 kkal.²²

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian dan mendeskripsikan setiap variabel yang diteliti. Data kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi sedangkan data numerik disajikan dalam bentuk rata-rata. Hubungan antar variabel tingkat asupan protein, asupan fosfor, kalium dan aktifitas fisik dengan kepadatan tulang diuji dengan korelasi *Person Product moment*. Uji rank *Spearman* untuk mengetahui hubungan asupan kalsium, natrium dan kafein dengan kepadatan tulang.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek

Subjek penelitian ini adalah 46 wanita dewasa awal berusia 19-24 tahun. Subjek yang memiliki kepadatan tulang kategori normal memiliki persentase paling banyak (65,2%), jika dibandingkan dengan kelompok osteopenia (32,6%) dan osteoporosis (2,2%).

Tabel 1. Nilai minimum, maksimum, rerata, standar deviasi, dan hubungan, tingkat asupan protein, asupan fosfor, kalsium, kalium, natrium, kafein, dan aktifitas fisik dengan nilai kepadatan tulang

Variabel	Minimal	Maksimal	Rerata±SD	r	P
Nilai kepadatan tulang (SD)	-2.80	1.40	-0.57±0.82		
Tingkat asupan protein (%) kebutuhan)	40.30	241.98	114.67±45.41	-0.109	0.472*
Asupan fosfor (mg)	289.70	1593.30	877.82±324.72	0.011	0.944*
Asupan kalsium (mg)	88.50	1241.40	452.74±237.34	0.234	0.117**
Asupan kalium (mg)	448.20	3343.50	1672.50±706.54	0.060	0.060*
Asupan natrium (mg)	241.60	2685.1	764.00±436.08	-0.002	0.989**
Asupan kafein (mg)	0.00	155.00	46.19±41.07	0.094	0.532**
Aktifitas fisik (kkal)	438.38	2594.92	1662.60±542.83	0.422	0.003*

* uji korelasi Pearson Product moment

** uji korelasi rank Spearman

Tabel 1 menunjukkan rata-rata nilai kepadatan tulang subjek dalam kategori normal (-0,57 SD). Namun, rata-rata tingkat asupan protein (114,67 %), rata-rata asupan fosfor (878,82 mg) subjek di atas kebutuhan, dan rata-rata asupan kalsium (452,74 mg) subjek di bawah kebutuhan menurut AKG. Sedangkan rata-rata aktifitas fisik subjek berada dalam kategori ringan yakni sebesar 1662,6 kkal.

Hasil uji korelasi menunjukkan asupan protein, fosfor, dan kalsium tidak memiliki hubungan dengan kepadatan tulang dengan p (>0.05). Semakin tinggi asupan protein semakin rendah nilai kepadatan tulang (arah korelasi negatif). Semakin tinggi asupan fosfor dan kalsium semakin tinggi nilai kepadatan tulang (arah korelasi positif). Berdasarkan data tersebut hanya aktifitas fisik yang memiliki hubungan dengan kepadatan tulang dengan p (<0.05). Besar korelasi aktifitas fisik dengan kepadatan tulang memiliki korelasi yang lemah (<0.5). Semakin tinggi aktifitas fisik semakin tinggi nilai kepadatan tulang (arah korelasi positif).

Tabel 2. Tabulasi silang antara faktor-faktor risiko osteoporosis dengan kepadatan tulang

Kategori Variabel		Kepadatan Tulang			Total
		Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporosis n (%)	
Kategori asupan kalsium					
Kurang	Tingkat asupan protein	Kurang	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0 (0%)
		Normal	9 (60%)	6 (40%)	0 (0%)
		Lebih	9 (64.3%)	4 (28.6%)	1 (7.1%)
			24(63.2%)	13(34.2%)	1 (2.6%)
					38(100%)
Normal		Kurang	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Normal	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0%)
			5(71.4%)	2(28.6%)	0(0%)
					7(100%)
Lebih		Kurang	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Normal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
			1(100%)	0 (0%)	0 (0%)
					1(100%)
Kategori asupan kalsium					
Kurang	Asupan fosfor	Kurang	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0 (0%)
		Normal	6 (46.2%)	6 (46.2%)	1 (7.7%)
		Lebih	13 (72.2%)	5 (27.8%)	0 (0%)
			24 (63.2%)	13(34.2%)	1 (2.6%)
					38(100%)
Normal		Kurang	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Normal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0 (0%)
			5 (71.4%)	2(28.6%)	0(0%)
					7(100%)
Lebih		Kurang	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Normal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
			1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
					1 (100%)
Asupan kalium		Kurang	30 (65.2 %)	15 (32.6%)	1 (2.2%)
		Normal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
			30 (65.2 %)	15(32.6%)	1 (2.2%)
					46(100%)
Asupan natrium		Kurang	26 (66.7%)	12 (30.8%)	1 (2.6%)
		Normal	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)
		Lebih	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
			30 (65.2 %)	15(32.6%)	1 (2.2%)
					46(100%)
Asupan kafein		Normal	30 (65.2 %)	15 (32.6%)	1 (2.2%)
		Normal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Lebih	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
			30 (65.2 %)	15(32.6%)	1 (2.2%)
					46(100%)

Aktifitas fisik	Ringan	23 (63.9%)	12(33.3%)	1 (2.8%)	36(78.3%)
	Sedang	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (17.4%)
	berat	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (4.3%)
		30 (65.2 %)	15(32.6%)	1 (2.2%)	46(100%)

Berdasarkan Tabel 2, diketahui subjek yang memiliki asupan protein yang melebihi kebutuhan mengalami osteopenia sebesar 28,6% dan 4,8% mengalami osteoporosis. Pada subjek yang memiliki asupan fosfor berlebih mengalami osteopenia sebesar 26,9%. Subjek yang mengasup kalsium kurang mengalami osteopenia 34,2% dan osteoporosis sebesar 2,6%. Subjek dengan aktifitas fisik yang ringan sebesar 33,3% mengalami osteopenia dan 2,8 % mengalami osteoporosis.

PEMBAHASAN

Faktor yang tidak dapat diubah yang dapat mempengaruhi kepadatan tulang dintaranya adalah jenis kelamin, umur, genetik, dan hormon. Subjek penelitian ini adalah wanita dewasa awal berusia 19-24 tahun. Secara signifikan wanita memiliki prevalensi lebih tinggi mengalami osteoporosis dibanding laki-laki.²³ Wanita mempunyai kepadatan tulang lebih rendah dibanding laki-laki karena masa puncak pembentukan tulang lebih lama terjadi pada laki-laki. Perubahan hormon yang terjadi pada laki-laki tidak sebesar yang dialami wanita. Faktor lain yakni tekanan sosial pada wanita yang diharuskan untuk memiliki tubuh yang ramping. Diet ketat yang dialami wanita pada masa remaja dan penurunan berat badan yang memicu penurunan hormon estrogen menyebabkan puncak perkembangan tulang tidak optimal.²⁴

Terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yakni tidak dapat mengetahui faktor genetik. Penelitian menyebutkan genetik menyumbangkan 70% sampai 75% pembentukan kepadatan tulang.²⁵ Sebagian besar wanita dewasa awal memiliki nilai kepadatan tulang yang normal (65,2%), hal ini dikarenakan usia dewasa awal merupakan usia dimana terjadi masa pembentukan tulang. Lebih dari 90% masa puncak kepadatan tulang terjadi pada usia 20 tahun dan terus sampai umur 30. Selanjutnya akan terjadi penurunan kepadatan tulang dikarenakan terjadi perubahan hormon.²⁶ Sebanyak 15 wanita dewasa awal (32,6%) mengalami osteopenia dan

2,2% mengalami osteoporosis. Kejadian osteopeni dan osteoporosis yang terjadi pada masa muda akan meningkatkan risiko di kemudian hari.

Faktor asupan dan aktifitas fisik merupakan faktor yang dapat diubah dalam mempengaruhi nilai kepadatan tulang. Asupan protein, fosfor, kalsium, serta aktifitas fisik yang memadai dapat mengoptimalkan nilai kepadatan tulang. Asupan protein sangat penting bagi tulang dikarenakan sepertiga masa tulang dibentuk oleh protein dan akan terus mengalami perombakan. Banyak fragmen kolagen akan lepas selama *proteolysis* saat proses *remodelling* dan tidak dapat digunakan kembali menjadi matrik tulang baru, sehingga manusia membutuhkan protein setiap harinya.²⁷

Sebagian besar wanita dewasa awal mengasup protein yang lebih dari kebutuhan dan kurang mengasup kalsium. Penelitian menyatakan asupan protein yang melebihi kebutuhan dapat menurunkan risiko patah tulang sebesar 85% pada subjek dengan asupan kalsium sesuai kebutuhan yakni lebih dari 800 mg/hari. Asupan protein yang lebih tapi tidak diimbangi dengan asupan kalsium yang memadai akan meningkatkan risiko patah tulang.¹² Hasil penelitian membuktikan bahwa asupan protein yang moderat (\approx 1.0 sampai 1.5 g/kg/hari) berhubungan dengan metabolisme kalsium yang normal dan tidak mempengaruhi metabolisme tulang.¹⁹ Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian ini bahwa tingkat asupan protein bernilai negatif yang menunjukkan semakin tinggi asupan protein semakin rendah nilai kepadatan tulang. Sebanyak 35,7% wanita dewasa awal yang mengasup tinggi protein rendah kalsium memiliki kepadatan tulang yang rendah.

Sebanyak 57,4% wanita dewasa awal mengasup fosfor yang lebih dari kebutuhan. Asupan fosfor berperan penting dalam pembentukan tulang, mineral fosfor merupakan bagian mineral dari tulang. Kristal kalsium dan fosfor membentuk kristal hydroxyapatite yang akan mengeraskan tulang. Sekitar 85% fosfor dalam tubuh disimpan dalam tulang.²⁸ Sedangkan 99% kalsium ditemukan di tulang dalam bentuk kristal hydroxyapatite.²⁹

Fosfor yang terkandung dalam protein hewani memiliki efek yang sama dengan protein jika asupan kalsium tidak memenuhi kebutuhan.¹³ Namun, efek asupan fosfor yang berlebih terhadap penurunan kepadatan tulang tidak terjadi jika

asupan kalsium memenuhi kebutuhan. Kalsium akan berperan sebagai penyeimbang dari pembentukan asam.¹¹ Asupan fosfor berefek *calciuri* ketika asupan kalsium tidak memenuhi kebutuhan. Penelitian intervensi pada wanita muda berumur 20-25 tahun yang diberi diet rasio kalsium/fosfor yang rendah memicu tingginya kadar serum PTH dan juga meningkatkan resorpsi tulang dan penurunan formasi tulang. Asupan rasio kalsium/fosfor yang rendah berhubungan dengan tingginya serum PTH dan penurunan kepadatan tulang.³⁰ Hal ini dibuktikan dalam penelitian ini bahwa sebesar 27,8% wanita dewasa awal yang mengasup tinggi fosfor rendah kalsium mengalami osteopenia.

Sebagian besar wanita dewasa awal memiliki kategori aktifitas fisik yang ringan disebabkan sebagian besar aktifitas yang dilakukan untuk mengerjakan tugas kuliah. Aktifitas fisik yang memadai dapat menghindari penurunan kepadatan tulang yang memicu osteoporosis. Olahraga menahan beban (*weight-bearing exercise*) seperti berjalan, jogging, tennis, dan latihan beban dapat meningkatkan dan menjaga kepadatan tulang. Ketika berolahraga, otot akan berkontrasi dan mendesak jaringan tulang sehingga terjadi stress pada jaringan tulang, hal ini dapat menstimulasi terjadinya klasifikasi yang memicu kerja osteoblas dan terjadi peningkatan kepadatan tulang.³¹ Hal ini dibuktikan dalam penelitian ini bahwa aktifitas fisik memiliki hubungan dengan kepadatan tulang wanita dewasa awal. Sebesar 36,1% wanita dewasa awal memiliki tingkat aktifitas fisik ringan mempunyai kepadatan tulang yang rendah.

Hasil uji korelasi menunjukkan tidak ada hubungan antara asupan protein, fosfor, dan kalsium dengan kepadatan tulang pada wanita dewasa awal. Berbeda dengan teori yang telah disebutkan, hal ini disebabkan karena usia dewasa awal faktor hormon estrogen optimal dalam mempengaruhi kepadatan tulang. Ketika kalsium dalam darah kurang maka akan menstimulasi PTH yang memicu produksi IL-6 yang menstimulasi osteoklas untuk meresorbsi tulang. Estrogen dapat menghambat pembentukan IL-6 sehingga tidak terjadi resorbsi pada tulang.³² Estrogen juga berperan dalam menjaga keseimbangan perombakan dan pembentukan dalam tulang dengan mengapoptosis osteoklas melalui produksi Fas ligand (FasL)³³. Perubahan hormon estrogen yang terjadi karena usia dapat

menurunkan kepadatan tulang 0,3% sampai 0,5% setiap tahun setelah umur 30 tahun. Menurunnya estrogen pada wanita menopause dapat menurunkan kepadatan tulang 3% per tahun.³⁴

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan sebesar 31,9% wanita dewasa awal mengalami osteopenia dan 2,1% mengalami osteoporosis. Rata-rata wanita dewasa awal mengasup protein sebesar 114,67 % dari kebutuhan, asupan fosfor 878,82 mg, asupan kalsium 452,74 mg, dan rata-rata aktifitas fisik 1662,6 kkal. Asupan protein, fosfor, dan kalsium tidak memiliki hubungan dengan kepadatan tulang wanita dewasa awal. Namun, aktifitas fisik memiliki hubungan dengan kepadatan tulang wanita dewasa awal dengan $r = 0,422$.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan asupan protein, fosfor, dan kalsium dengan kepadatan tulang wanita menopause dimana terjadi defisiensi hormon estrogen. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa wanita dewasa awal sebaiknya mengkonsumsi protein, fosfor, dan kalsium sesuai kebutuhan dan meningkatkan aktifitas fisik untuk mengoptimalkan kepadatan tulang pada usia dewasa awal dan mencegah terjadinya penurunan kepadatan tulang yang drastis dikemudian hari yang memicu osteoporosis.

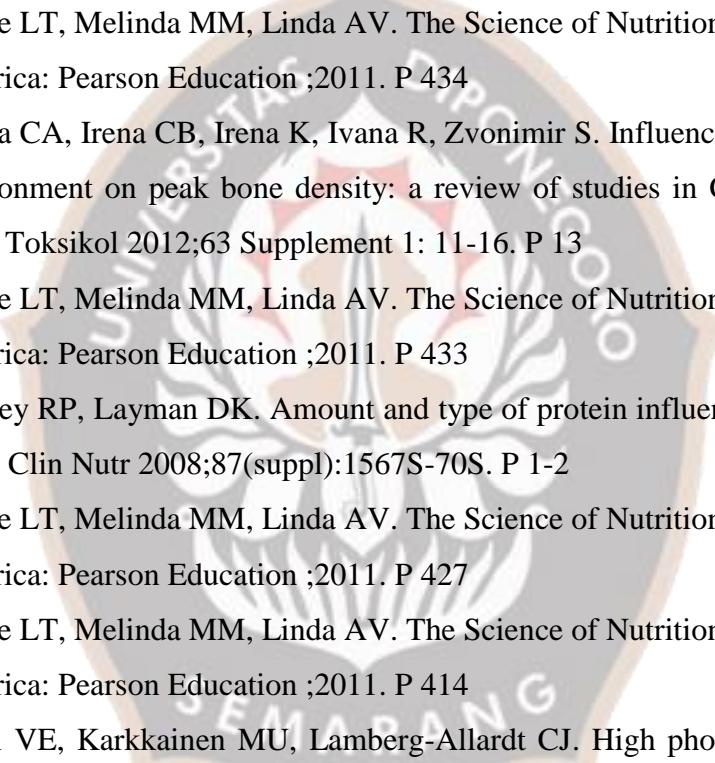
UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih saya sampaikan kepada pembimbing Ibu Deny Yudi Fitranti, S.Gz.,M.Si dan penguji dr. Aryu Candra, M.Kes.Epid dan Bapak Ahmad Syauqy, S.Gz.,MPH atas bimbingan dan saran yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Terimakasih kepada seluruh subjek, tim *bone scan* Anlene, enumerator, dan pihak yang berpartisipasi dalam penelitian ini sehingga dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014; 25(10): 2359-2381. P 2359
2. Kanis JA, Oden A, Mc Closkey EV, Johansson H, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* (2012) 23:2239-2256. P 2248
3. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Disease National Resource Center. Osteoporosis: peak bone mass in women [internet]. 2012 [updated 2010 january; cited 2014 june 5]. Available from: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/bone_mass.pdf
4. Tria AEP. Hubungan asupan kalsium dan faktor risiko lainnya dengan kejadian osteoporosis pada kelompok dewasa awal di wilayah Ciputat-Tangerang Selatan. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, Vol. 7, No. 2, Juli 2011. P 7
5. Arofani H. Hubungan Indeks Massa Tubuh, Massa Lemak Tubuh, Asupan Kalsium, Aktifitas Fisik, dan Kepadatan Tulang pada Wanita Dewasa Muda [Skripsi]. Semarang:Universitas Diponegoro. 2012. P 8
6. Kartika S, Siti RN. Perbedaan pola makan dan aktivitas fisik antara remaja obesitas dengan non obesitas. *Makara, Kesehatan*, Vol. 16, No. 1, Juni 2012: 45-50. P 4
7. Fikawati S, Ahmad S, dan Puri P. Faktor-faktor yang berhubungan dengan asupan kalsium pada remaja di Kota Bandung. *Universa Medicina*. Januari-Maret 2005, Vol.24 No.1. P 4
8. Sri P, Vita KM, Abas BJ, Herman S. Faktor determinan risiko osteoporosis di tiga provinsi di Indonesia. *Media Litbang Kesehatan Volume XX Nomor 2 Tahun 2010*. P 6-9
9. Linda KM. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J. Nutr.* 133: 862S-865S, 2003. P 2
10. Deeptha S, Hasina AS, Robert Z, Yvette S, Theodore JS, Chris LG, Sue AS. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of

- protein intake during caloric restriction: a randomized, controlled trial. *Journal of bone and mineral research*, Vol. 26, No. 6, June 2011, pp 1339-1348. P 7
11. Kelsey MM, Shivani S, Jane EK. Dietary protein is beneficial to bone health under conditions of adequate calcium intake: an update on clinical research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 January ; 17(1): 69-74. P 2
 12. Shivani SL, Adrienne C, Robert RM, Katherine LT, Kerry EB, Douglas PK, Marian TH. Protective effect of high protein and calcium intake of the risk of hip fracture in the Framingham Offspring Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 25, December 2010, pp 2770-2776. P 4
 13. Virpi EK, Merja UMK, Hannu JR, Marika MLL, Terhi AO, Christel JEL. Low calcium:phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake. *British Journal of Nutrition* (2010), 103, 561-568. P 7
 14. American Kidney Fund. Bone disease and kidney failure. Available from: www.kidneyfund.org.
 15. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul; 15 (Suppl) : S107-S112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169869/>
 16. Wang YF, Chiu JS, Chuang MH, Chiu JE, Lin CL. Bone mineral density of vegetarian and non-vegetarian adults in Taiwan. *Asia Pac Clin Nutr* 2008;17(1):101-106. P 4
 17. Bowles SK. Drug-Induces Osteoporosis. PSAP-VII. Women's and men's health. P 206-210
 18. Sopiyudin D. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta:Salemba Medika; 2013. P 76
 19. Heaney RP dan Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1567S-70S. P 2
 20. Juratmi I, Aminudin, Djunaidi MD. Studi tentang kesesuaian antara asupan dengan kebutuhan zat gizi makro warga binaan wanita di rumah tahanan negara kelas I Makasar. *Jurnal MKMI*. 2011; 7(1): 127-132.

- 
21. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyami KH, dan Kay LR. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin* 2001;74:694-700.
 22. Kartasapoetra G, Marsetyo H. Ilmu Gizi (Korelasi Gizi, Kesehatan dan Produktifitas Kerja). Jakarta: Rineka Cipta; 2008. P 40-41.
 23. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2005 Dec;24(6 Suppl):526S-36S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373952>
 24. Janice LT, Melinda MM, Linda AV. The Science of Nutrition. United State of America: Pearson Education ;2011. P 434
 25. Selma CA, Irena CB, Irena K, Ivana R, Zvonimir S. Influence of heredity and environment on peak bone density: a review of studies in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63 Supplement 1: 11-16. P 13
 26. Janice LT, Melinda MM, Linda AV. The Science of Nutrition. United State of America: Pearson Education ;2011. P 433
 27. Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1567S-70S. P 1-2
 28. Janice LT, Melinda MM, Linda AV. The Science of Nutrition. United State of America: Pearson Education ;2011. P 427
 29. Janice LT, Melinda MM, Linda AV. The Science of Nutrition. United State of America: Pearson Education ;2011. P 414
 30. Kemi VE, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. High phosphorus intake acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *Br J Nutr.* 2006;96:545-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925861>
 31. Arthur CG, John EH. Buku ajar fisiologi kedokteran. 1996. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. P 1247-1258.
 32. Krause's Food and Nutrition Therapy. Kathleen LM, Sylvia ES. Canada : Saunders Elsevier; 2008. P 618

33. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. Krum SA, Carboni GM, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, Brown M. *The EMBO Journal* (2008) 27, 535-545. P 1
34. Janice LT, Melinda MM, Linda AV. *The Science of Nutrition*. United State of America: Pearson Education; 2011. P 433



LAMPIRAN

No	Subjek	Protein	Fosfor	Kalsium	Natrium	Kalium	Kafein	BMD	Aktifitas
1	EM	73.9	890.7	571.7	455.8	1354.9	0.0	-2.8	438.38
2	DR	148.2	1548.3	681.8	1397.0	2984.5	51.0	-1.9	1114.32
3	SR	61.6	659.4	165.5	1365.9	1029.4	0.0	-1.7	1824.49
4	ST	46.3	593.4	341.6	543.1	1147.9	0.0	-1.5	815.27
5	NP	137.0	1593.3	729.0	1229.8	3343.5	109.0	-1.5	685.02
6	IP	62.8	864.4	466.8	709.1	1780.7	143.0	-1.4	1441.83
7	NF	98.0	1157.0	335.7	759.4	1913.8	53.0	-1.3	468.99
8	KY	27.7	328.4	88.5	266.1	448.2	16.0	-1.3	1441.38
9	DS	88.6	1192.3	557.8	330.6	2393.7	155.0	-1.2	1519.11
10	GH	40.6	535.0	213.9	241.6	987.8	3.0	-1.1	2594.92
11	IF	55.3	751.9	430.4	460.4	1203.0	19.0	-1.1	1282.31
12	AJ	65.0	841.6	346.4	1010.5	1649.8	54.0	-1.1	2246.99
13	IS	100.2	1078.6	491.9	780.4	2167.2	22.0	-1.0	635.51
14	LN	57.1	717.1	260.1	432.8	1405.2	5.0	-1.0	2123.27
15	EY	63.2	737.0	336.2	693.4	1410.4	38.0	-1.0	1542.29
16	GS	46.7	567.9	303.2	336.3	868.1	67.0	-1.0	1292.83
17	MPS	94.6	1018.5	317.8	1365.2	2081.8	34.0	-0.9	2417.87
18	DI	53.3	879.9	586.8	422.2	1915.4	47.0	-0.9	1330.97
19	AH	82.8	1034.9	459.1	689.5	1703.9	22.0	-0.8	2068.29
20	UJ	76.2	470.0	182.2	1210.4	756.1	34.0	-0.8	1507.4
21	RYS	90.7	914.7	415.5	963.6	1486.2	3.0	-0.7	1785.17
22	GTA	67.7	894.6	314.8	808.8	2255.7	65.0	-0.7	1731.99
23	ISP	32.6	477.8	258.7	340.5	671.0	32.0	-0.7	1509.02
24	ANA	53.0	669.6	249.0	402.5	1226.0	23.0	-0.6	1329.3
25	BN	26.7	289.7	99.3	569.7	535.4	0.0	-0.5	2448.6
26	NA	49.7	669.7	365.1	359.0	1209.6	141.0	-0.5	1521.31
27	AC	79.4	1101.6	600.9	801.3	1927.9	70.0	-0.5	1766.14
28	YH	107.1	1179.1	584.0	1213.9	2809.2	31.0	-0.5	1959.23
29	LDN	39.6	657.0	457.2	777.5	1358.9	40.0	-0.4	2036.02
30	GW	85.1	1327.6	1241.4	932.6	2349.9	50.0	-0.4	2311.83
31	SN	50.3	619.9	396.1	719.9	1148.2	53.0	-0.4	1689.11
32	NAS	57.6	754.4	373.8	674.9	1355.5	0.0	-0.3	2028.44
33	AI	91.5	1014.3	366.0	818.8	2278.4	80.0	-0.3	1405.78
34	NH	89.2	907.9	679.0	942.6	2054.9	112.0	-0.2	2312.8
35	DD	90.9	940.9	292.3	1170.6	1719.3	90.0	-0.2	1435.61
36	AK	64.0	795.1	336.0	492.4	1254.9	69.0	-0.2	2561.25
37	SDP	60.2	897.6	485.8	1052.7	1871.8	32.0	0.1	1363.35
38	FF	83.12	1000.2	599.9	671.3	1881.3	22.0	0.3	1237.92
39	AKS	95.2	1280.5	729.8	2685.1	2033.2	43.0	0.3	2410.8
40	NSD	79.3	1119.4	920.3	694.9	2642.1	32.0	0.3	2261.54
41	NS	44.3	439.1	181.1	303.3	819.6	4.0	0.3	1534.73
42	NA	113.0	1557.8	849.9	964.2	2602.2	137.0	0.4	1596.89

43	AP	121.4	1467.4	797.6	908.3	3229.6	32.0	0.8	2161.69
44	VW	33.7	410.3	186.2	304.0	711.8	28.0	0.9	1503.23
45	MAA	40.3	581.4	357.2	311.7	1319.5	27.0	1.2	2052.86
46	GN	48.6	952.4	822.9	560.4	1639.4	37.0	1.4	1733.06

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
persen asupan protein	.125	46	.071	.968	46	.224
asupan fosfor	.065	46	.200*	.974	46	.393
asupan kalsium	.130	46	.049	.936	46	.014
asupan kalium	.101	46	.200*	.975	46	.417
asupan natrium	.124	46	.074	.842	46	.000
asupan cafein	.164	46	.003	.872	46	.000
energi aktifitas	.090	46	.200*	.963	46	.145
kepadatan tulang	.106	46	.200*	.977	46	.477

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.



Correlations

		persen asupan protein	asupan fosfor	asupan kalsium	asupan kalium	asupan natrium	asupan cafein	energi aktifitas	kepadatan tulang
persen asupan protein	Pearson Correlation	1	.865**	.521**	.812**	.592**	.354*	-.256	-.109
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000	.016	.086	.472
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan fosfor	Pearson Correlation	.865**	1	.788**	.941**	.530**	.409**	-.102	.011
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000	.000	.005	.498	.944
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan kalsium	Pearson Correlation	.521**	.788**	1	.742**	.325*	.303*	.061	.230
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000	.027	.040	.687	.125
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan kalium	Pearson Correlation	.812**	.941**	.742**	1	.462**	.409**	-.050	.060
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000		.001	.005	.741	.690
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan natrium	Pearson Correlation	.592**	.530**	.325*	.462**	1	.082	.163	.006
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.027	.001		.587	.279	.966
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan cafein	Pearson Correlation	.354*	.409**	.303*	.409**	.082	1	-.085	.022
	Sig. (2-tailed)	.016	.005	.040	.005	.587		.576	.885
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
energi aktifitas	Pearson Correlation	-.256	-.102	.061	-.050	.163	-.085	1	.422**
	Sig. (2-tailed)	.086	.498	.687	.741	.279	.576		.003
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
kepadatan tulang	Pearson Correlation	-.109	.011	.230	.060	.006	.022	.422**	1
	Sig. (2-tailed)	.472	.944	.125	.690	.966	.885	.003	
	N	46	46	46	46	46	46	46	46

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Correlations

		persen asupan protein	asupan fosfor	asupan kalsium	asupan kalium	asupan natrium	asupan cafein	energi aktifitas	kepadatan tulang
Spearman's persen rho	Correlation Coefficient	1.000	.866**	.574**	.822**	.701**	.402**	-.168	-.018
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000	.000	.006	.266	.904
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan fosfor	Correlation Coefficient	.866**	1.000	.798**	.938**	.598**	.420**	-.021	.066
	Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000	.000	.004	.888	.663
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan kalsium	Correlation Coefficient	.574**	.798**	1.000	.768**	.377**	.346*	.008	.234
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000	.010	.019	.960	.117
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan kalium	Correlation Coefficient	.822**	.938**	.768**	1.000	.588**	.475**	.022	.095
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.	.000	.001	.885	.530
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan natrium	Correlation Coefficient	.701**	.598**	.377**	.588**	1.000	.274	.116	-.002
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.010	.000	.	.065	.442	.989
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
asupan cafein	Correlation Coefficient	.402**	.420**	.346*	.475**	.274	1.000	-.045	.094
	Sig. (2-tailed)	.006	.004	.019	.001	.065	.	.768	.532
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
energi aktifitas	Correlation Coefficient	-.168	-.021	.008	.022	.116	-.045	1.000	.386**
	Sig. (2-tailed)	.266	.888	.960	.885	.442	.768	.	.008
	N	46	46	46	46	46	46	46	46
kepadatan tulang	Correlation Coefficient	-.018	.066	.234	.095	-.002	.094	.386**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.904	.663	.117	.530	.989	.532	.008	.
	N	46	46	46	46	46	46	46	46

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang
Telp/Fax. 024-8318350



ETHICAL CLEARANCE
No. 470/EC/FK-RSDK/2015

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah Usulan Penelitian dengan judul :

**HUBUNGAN ASUPAN PROTEIN, FOSFOR, DAN KALSIUM TERHADAP
KEPADATAN TULANG PADA WANITA DEWASA AWAL**

Peneliti Utama : ***Lailla Nurrin Faizah***

Pembimbing : Deny Yudi Fitrianti, S.Gz., M.Si

Penelitian : Dilaksanakan di Jurusan Peternakan Universitas Diponegoro Semarang

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, yang diamended di Seoul 2008 dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2011

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Peneliti diwajibkan menyerahkan :

- Laporan kemajuan penelitian (clinical trial)
- / Laporan kejadian efek samping jika ada
- / Laporan ke KEPK jika penelitian sudah selesai & dilampiri Abstrak Penelitian

Semarang, 18 AUG 2015



Prof. Dr.dr. Suprihati, M.Sc, Sp.THT-KL(K)
NIP.19500621 197703 2 001