

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2020 Vol 7 (2)

November 2020

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

- Perbandingan Terapi Antibiotik Ceftriakson Rute Intervena Bolus dan Intravena Drip terhadap Penurunan Kadar Procalcitonin dan Asam Laktat Pasien Sepsis
- Hubungan Hemoglobin Terglykosilasi (HbA1c) dengan Risiko Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Mellitus
- The association between adiponectin level and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese adolescents*
- Hipertensi pada Pasien Kanker Kolorektal Metastatik dengan Terapi Bevacizumab di RSUP Dr. Kariadi
- Hubungan Kadar Kreatinin Serum dengan Kadar Mineral pada Pasien *Chronic Kidney Disease*
- Pengaruh Terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT) Terhadap Penurunan Tingkat Depresi Pada Pasien Kanker Serviks
- Gambaran Audiogram pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis
- Tablet Hisap dan Relaksasi Nafas Dalam untuk Mengurangi Nyeri Tenggorok pada Pasien Post Operasi dengan *General Anesthesia* (GA)
- Prediction Score of Antegrade Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Success in Dr. Kariadi Central General Hospital Semarang*
- Antioxidant and Anti-inflammatory effect of Graptophyllum pictum (L.) Griff extract (Study on SOD and COX-2 serum of experimental hemorrhoids)*
- Hubungan Gambaran Histopatologi dan Derajat Konka Hipertrofi dengan Sumbatan Hidung pada Rinosinusitis Kronik
- Kombinasi Suplementasi Omega 3 dengan Restriksi Kalori Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada VEGF dan Re-Epitelisasi
- Eksresi Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Digit Ratio pada Pasien Meningioma
- Pengaruh Senam Sehat Anak Indonesia terhadap FEV1 (*Forced Expired Volume in one second*) dan FVC (*Forced Vital Capacity*) pada Anak *Underweight*
- Pengaruh Pemberian Aromaterapi Lemon terhadap Skor Kecemasan Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Hubungan Antara Mekanisme Koping dengan Derajat Depresi pada *Caregiver* Pasien Skizofrenia (Studi di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah)

Case Report

- Kasus Dua Orang Wanita Umur 36 Tahun dan 60 Tahun dengan Akromegali Kematian Mendadak Akibat Kardiomiopati Hipertrofi pada Dewasa Muda *Schneiderian Carcinoma*
- Case report Guillain-Barré syndrome in pregnancy





p-ISSN 2301-4369 e-ISSN 2685-7898

Advisory Board

dr. Agus Suryanto, Sp.PD-KP, MARS, MH /RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Dodik Tugaworo Pramukarso, Sp.S(K) /RSUP Dr. Kariadi

Editor-in-chief

Dr. dr. Erwinanto, Sp.OC(K) /RSUP Dr. Kariadi

Jurnal Manager

dr. Maya Nuriya Widyasari, Sp.Rad (K) /RSUP Dr. Kariadi

Editors

Dr. dr. Mexitalia Setiawati Estiningtyas M, Sp.A (K) / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Antonius Gunawan Santoso, Sp.Rad(K) / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Santosa, Sp.PD-KHOM / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An, KNA / RSUP Dr. Kariadi
dr. Muyassaroh, Sp.THT-KL (K), M.Si.Med / RSUP Dr. Kariadi
dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Aditya Kurnianto, SpS / RSUP Dr. Kariadi
Elyana Sri Sulistyowati, S.Kep.Ns, MARS / RSUP Dr. Kariadi
Arif Basuki Rahmat, S.Kep. Ns, MANP / RSUP Dr. Kariadi

Peer-Reviewers

Prof. Dr. dr. Soetoyo, Sp.U(K) /
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Prof. dr. Chaidir Arif Mochtar, SpU(K), PhD / Departemen Urologi,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Prof. dr. C Suharti, PhD, SpPD, KHOM, FINASIM / Sub Bagian Hematologi
Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro
Prof. Dr. dr. Rifki Muslim, SpB, SpU /
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang
Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S(K), KIC / KSM Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Nyilo Purnami, Sp.THT-KL (K), FICS, FISCAM / Departemen Ilmu Kesehatan
THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Dr. dr. Agus Susanto Kosasih, Sp.PK.MARS /
RS Kanker Dharmais. Pusat Kanker Nasional
Kombes Pol Dr. dr. Sumy Hastry Purwanti, Sp.F /
Instalansi Forensik Rumah Sakit Said Sukanto Jakarta
Dr. dr. Fifin Lutfia Rahmi, MS, Sp.M(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Mata,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Dr. dr. Agustini Utari, Msi.Med, Sp.A(K) /
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP
Dr. dr. Wijana, Sp.THT-KL(K).FICS / Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Dr. dr. Suhartono, M.Kes. / Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
dr. Sulistiyati Bayu Utami, Sp. JP, FIHA, PhD / Program Studi Jantung dan
Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), PhD /
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta
dr. Martha Irene Kartasurya, MSc, PhD / Bagian Gizi Kesehatan Masyarakat,
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
dr. Agus Surono, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL / Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, SpJP, FIH / Program Studi Jantung dan Pembuluh
Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Cindy Sadikin, Sp.Rad (K) / RS Premier Surabaya
dr. Tyas Priyatini, Sp.OC(K) / Departemen Obstetri dan Ginekologi
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta
dr. Fernandi Moegni, Sp.OC(K) / Departemen Obstetri dan Ginekologi
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta
dr. Franciscus Arifin, Msi,SpB-KBD, FlnaCS, FICS /
RSUD dr M Soewandhie Surabaya
dr. Yosep Ferdinand Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSADV, FAADV /
KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang
Dra. Ani Margawati, MKes, PhD / Departemen Ilmu Gizi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Dr. Judiono, MPS / Jurusan Ilmu Gizi Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung
Ns. Wiwin Winarti, M.Epid., MN / Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Ns. Furaida Khasanah, M.Kep / Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta
Andi Baso Tombong, S. Kep. Ns, MANP /
RSUD H. Andi Sulthan Daeng Radja Bulukumba
Laksita Barbara, S.Kep., Ns. Mnurs / Fakultas Kesehatan
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Lintang Dian Saraswati, SKM, M.Epid / Bagian Epidemiologi
Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro

Secretary

Aziz Alfariy, S.Hum

Treasurer

Kusmanto, S.Kom

Alamat Redaksi & Sirkulasi

Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi

Jl. Dr. Sutomo No. 16 -18 Semarang

Website E-Journal: www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Email: medicahospitalia@rskariadi.co.id atau medica.hospitalia@yahoo.com



Original Articles

372 Perbandingan Terapi Antibiotik Ceftriakson Rute Intervena Bolus dan Intravena Drip terhadap Penurunan Kadar Procalcitonin dan Asam Laktat Pasien Sepsis

Jainuri Erik Pratama¹, Heri Sutanto²

¹Instalasi Farmasi, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, SMF Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Tidak terdapat perbedaan penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pada pasien dengan terapi ceftriaxone rute pemberian intravena bolus ataupun intravena drip.

379 Hubungan Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c) dengan Risiko Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Mellitus

Hadian Widyatmojo¹, Lisyani Budipradigda Suromo²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi

Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular pada pasien DM. Perlu dilakukan penelitian prospektif dengan sampel yang lebih besar.

384 The association between adiponectin level and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese adolescents

Maria Mexitalia¹, Suci Romadhona^{1,2}

¹Bagian / KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Direktorat Mutu Akreditasi Rumah Sakit Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Jakarta

There were significant differences of adiponectin levels and insulin resistance measured by HOMA-IR between normal and obese subjects, but no significant differences between the obese groups with or without NAFLD.

388 Hipertensi pada Pasien Kanker Kolorektal Metastatik dengan Terapi Bevacizumab di RSUP Dr. Kariadi

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Imaniar Noor Faridah², Indra Pradipta³

^{1,3}Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Penelitian ini menunjukkan onset munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE version 5.0 paling banyak adalah pada siklus awal terapi yaitu I-III dan dengan rejimen kombinasi FOLFOX4 + bevacizumab.

393 Hubungan Kadar Kreatinin Serum dengan Kadar Mineral pada Pasien *Chronic Kidney Disease*

Diah Ayu Kusuma¹, Indranila Kustarini Samsuria²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kreatinin serum dengan magnesium pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan terapi hemodialisis.

398 Pengaruh Terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT) Terhadap Penurunan Tingkat Depresi Pada Pasien Kanker Serviks

Sugih Wijayati, Suci Abrelia Fitriyanti, Arwani

Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Semarang

Ada penurunan terapi SEFT terhadap tingkat depresi pada pasien kanker serviks.

403 Gambaran Audiogram pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis

Muyassaroh¹, Heru Muryawan², Nastiti Dwi Cahyani¹

¹Departemen IKHT-KL FK Universitas Diponegoro/

KSM KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Departemen IKA FK Universitas Diponegoro/KSM IKA RSUP Dr. Kariadi Semarang

Kurang pendengaran sensorineural sebagian besar terjadi pada anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis.

409 Tablet Hisap dan Relaksasi Nafas Dalam untuk Mengurangi Nyeri Tenggorok pada Pasien *Post Operasi* dengan *General Anesthesia* (GA)

Arip Susianto¹, Hikmi Muharromah Pratiwi², Evi Komala Simamora¹

¹Instalasi Rawat RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Departemen Magister Keperawatan Nasional Cheng Kung University

Pemberian tablet hisap dan relaksasi napas dalam secara signifikan menurunkan tingkat nyeri tenggorok paska operasi. Pemberian tablet hisap dapat dijadikan sebagai intervensi alternatif untuk penanganan pasien dengan komplikasi nyeri tenggorok paska operasi.

415 Prediction Score of Antegrade Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Success in Dr. Kariadi Central General Hospital Semarang

Anggit Pudjiastuti¹, Sodiqr Rifqi², Sefri Noventi Sofia²

¹Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Cardiology and Vascular Medicine, Dr. Kariadi General Hospital, Semarang

Bending, calcification, blunt stump, long lesion, and poor retrograde collateral were predictors of CTO-PCI success. The score consist of these variables could predict antegrade CTO-PCI success.

422 Antioxidant and Anti-inflammatory effect of *Graptophyllumpictum* (L.) Griff extract Study on SOD and COX-2 serum of experimental hemorrhoids

Ignatius Riwanto, Eriawan Agung Nugroho, Neni Susilaningsih, Yan Wisnu Prajoko, Parish Budiono, Sigit Adi Prasetyo, Abu Azhar

Division of Digestive Surgery, Dr. Kariadi General Hospital/Medical Faculty Diponegoro University, Semarang Indonesia

GPE at a dose of 100 mg/kg bw has antioxidant and anti-inflammatory effects on artificial hemorrhoids through decreased COX-2 levels, and elevated SOD levels. There is a strong negative correlation between SOD and COX-2 serum level.

427 Hubungan Gambaran Histopatologi dan Derajat Konka Hipertrofi dengan Sumbatan Hidung pada Rinosinusitis Kronik

Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Rano Aditomo¹,

Riece Hariyati¹, Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL UNDIP – KSM THT-KL RSUP Dr. Kariadi

²KSM Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi

Derajat konka hipertrofi berpengaruh terhadap sumbatan hidung. Gambaran histopatologi konka hipertrofi tidak berpengaruh terhadap derajat sumbatan hidung pada pasien RSK.

432 Kombinasi Suplementasi Omega 3 dengan Restriksi Kalori Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada VEGF dan Re-Epitelisasi

Doglas Rama Bayu Ardha¹, Edi Dharmana¹, Erik Prabowo²

¹Program Studi Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²KSM Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang

Kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley*.

432 Ekspresi Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan *Digit Ratio* pada Pasien Meningioma

Teguh Iman Prakoso¹, Mohammad Thohar Arifin², Udadi Sadhana³, Dik Puspasari³, Meira Dewi Kusuma Astuti³

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Bedah Saraf Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

³Bagian Patologi Anatomi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma.

447 Pengaruh Senam Sehat Anak Indonesia terhadap FEV1 (*Forced Expired Volume in one second*) dan FVC (*Forced Vital Capacity*) pada Anak *Underweight*

Erna Setiawati¹, Tanti A Joe Kesoema¹, Rahmi Isma Asmara Putri¹, Hari Peni Julianti¹

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI) 2 kali per minggu selama 6 minggu sebagai salah satu pilihan olahraga pada anak *underweight* usia 9–12 tahun namun dalam penelitian ini tidak didapatkan peningkatan bermakna pada FEV1 dan FVC. Diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan frekuensi latihan yang lebih banyak dan durasi yang lebih panjang serta menggunakan kelompok kontrol.

452 Pengaruh Pemberian Aromaterapi Lemon terhadap Skor Kecemasan Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Nur Isnaeni Fajriyanti¹, Innawati Jusup², Natalia Dewi Wardani², Alifiati Fitrikasari²

¹Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Terdapat pengaruh aromaterapi lemon terhadap penurunan tingkat kecemasan pada mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

456 Hubungan Antara Mekanisme Koping dengan Derajat Depresi pada *Caregiver* Pasien Skizofrenia Studi di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah

Retti Supiyarti¹, Elly Noerhidajati¹, Hari Peni Julianti²

¹Program Studi Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi

Tidak terdapat hubungan antara mekanisme koping dengan derajat depresi pada *caregiver* pasien skizofrenia.

Case Report

453 Kasus Dua Orang Wanita Umur 36 Tahun dan 60 Tahun dengan Akromegali

Hermi Sukmaningtyas, Fajri Ismayanti

Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Pemeriksaan radiografi konvensional umumnya cukup baik untuk mengidentifikasi awal dari suatu akromegali. MRI merupakan modalitas terpilih untuk mengevaluasi kelainan pada fossa pituitari. CT Scan efektif untuk mengevaluasi erosi maupun destruksi tulang pada regio pituitari. Dengan menggunakan multi modalitas secara radiografi maka radiolog dapat memberikan interpretasi yang lebih bermakna sehingga membantu dalam tatalaksana pasien.

470 Kematian Mendadak Akibat Kardiomiopati Hipertrofi pada Dewasa Muda

Raja Al Fath, Widya Iswara¹, Arif Rahman Sadad², Interniati Nur Rohmah², Sigid Kirana Lintang Bhima²

¹Bagian/SMF Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran UHO

²Bagian/SMF Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Kematian mendadak akibat kardiomiopati hipertrofi merupakan hal yang jarang. Oleh karena itu dibutuhkan otopsi yang teliti dan pemeriksaan histopatologi untuk mendiagnosis dengan pasti.

476 *Schneiderian Carcinoma*

Ledisda Apriana¹, Udadi Sadhana², Indra Wijaya², Vega Karlowee²

¹Residen Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Konsultan Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia pada kasus *Schneiderian carcinoma* ini menjadi penting serta harus dibedakan dengan jenis lainnya karena masing-masing manajemen dan prognosinya pun berbeda.

481 Case report Guillain-Barré syndrome in pregnancy

Fajar Sekti Reliyana¹, Retnaningsih²

¹Departement of Neurology Faculty Medicine Diponegoro University

²Departement of Neurology Dr. Kariadi Hospital

GBS in pregnancy must be handled by a multidisciplinary team involving neurologists, obstetricians, internist, and anesthesiologists.



Editorial

Setelah lebih dari 8 bulan berkebut dalam pandemi global akibat COVID 19, aktivitas kehidupan mulai menggeliat dalam segala segi. Salah satu yang tidak pernah berhenti bergerak adalah perkembangan ilmu pengetahuan. Khususnya dalam dunia kedokteran, selalu diwarnai dengan bermacam variasi kasus yang dapat diolah dan dikemas dalam bentuk penelitian, bahkan berpotensi menumbuhkan simpulan dan teori baru.

Banyak penelitian yang dilakukan dalam lingkup kedokteran, sebagian besar bersifat penelitian tentang hal-hal kuratif, termasuk di dalamnya adalah prosedur diagnostik. Hal tersebut menjadi wajar karena sebagian besar penulis berasal dari lingkungan rumah sakit. Hal itu sejalan dengan visi jurnal ini diterbitkan yaitu untuk membantu para klinisi dalam publikasi hasil penelitian yang berkualitas. Hasil penelitian akan bisa diketahui klinisi lain bila dipublikasikan. Pada gilirannya nanti, akan muncul hasil-hasil penelitian terkini dan berkualitas yang selanjutnya mampu membantu pengembangan dunia kedokteran.

Dalam jenjang pendidikan tertentu, salah satu hakekat keberhasilan proses pendidikan adalah munculnya hasil karya berupa karya tulis dan pada umumnya adalah hasil penelitian. Kondisi ini sangat mungkin dikembangkan dalam suatu institusi pendidikan, terlebih pada institusi yang memiliki dukungan sarana dan prasarana yang cukup. Pada dasarnya, menerapkan kaidah penelitian yang benar, akan menghasilkan penelitian yang baik. Efek positif sebuah penelitian adalah kemampuan hasil penelitian tersebut untuk diterapkan dalam praktek sehari-hari.

Data yang diperoleh dalam layanan klinik dan pre klinik, baik menggunakan cara sederhana maupun teknik yang sulit, sudah sering dilakukan di rumah sakit atau laboratorium yang ada. Pemeriksaan darah rutin sampai imunohistokimia, dapat dijumpai dalam jurnal kali ini. Ini menunjukkan bahwa banyak penelitian yang mampu laksana. Selanjutnya, hanya perlu memberi kesempatan agar hasilnya dapat dipublikasikan.

Mari menulis.

Editor



Original Article

Perbandingan Terapi Antibiotik Ceftriakson Rute Intervena Bolus dan Intravena Drip terhadap Penurunan Kadar Procalcitonin dan Asam Laktat Pasien Sepsis

Jainuri Erik Pratama¹, Heri Sutanto²

¹Instalasi Farmasi, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, SMF Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.499>

Diajukan: 17 Oktober 2019
Diterima: 09 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi,
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi Penulis:
Jainuri Erik Pratama
Jl. Jaks Agung Suprpto No.2, Klojen,
Malang, Jawa Timur 65111,
Indonesia

E-mail:
black.crescent@yahoo.com

Latar belakang : Ceftriaxone merupakan antibiotika golongan bakterisida dan termasuk dalam golongan *antibiotic time dependent*. Efek bakterisidal yang optimal dari obat ini memerlukan waktu paparan yang lebih lama dibandingkan dengan konsentrasi obat yang tinggi dalam darah ($T > MIC$). Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbandingan penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pada pasien sepsis yang mendapat terapi antibiotik ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip.

Metode : Desain penelitian ini merupakan penelitian prospektif *cohort*, dengan analisa data menggunakan metode analisis komparatif tidak berpasangan. Pengamatan penanda infeksi procalcitonin dan asam laktat pada masing-masing kelompok dilakukan sebanyak tiga kali, yakni berupa data *baseline*, hari ke3 dan 5 setelah terapi ceftriaxone diberikan.

Hasil : Nilai rata-rata kadar procalcitonin dan asam laktat sebelum pemberian terapi ceftriaxone pada 15 pasien dengan rute intravena bolus adalah sebesar $23,50 \pm 5,59$ ng/ml dan $7,17 \pm 1,3$ mmol/L, sedangkan kadar procalcitonin dan asam laktat pada 15 pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena drip adalah sebesar $12,98 \pm 2,75$ ng/ml dan $4,18 \pm 1,2$ mmol/L. Pada hari ke 3 setelah terapi diberikan, terjadi penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat menjadi $14,18 \pm 3,21$ ng/ml dan $4,68 \pm 1,1$ mmol/L dengan rute pemberian intravena bolus, sedangkan pada kelompok rute intravena drip menjadi $9,78 \pm 2,00$ ng/ml dan $3,35 \pm 1,7$ mmol/L. Pada hari ke 5 setelah pemberian terapi ceftriaxone, kadar procalcitonin dan asam laktat menurun menjadi $8,70 \pm 2,54$ ng/ml dan $2,39 \pm 0,14$ mmol/L dengan rute intravena bolus, sedangkan dengan rute intravena drip menurun menjadi $5,78 \pm 1,38$ ng/ml dan $2,85 \pm 0,5$ mmol/L. Namun, tidak ada perbedaan penurunan procalcitonin dan asam laktat yang bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pada pasien dengan terapi ceftriaxone rute pemberian intravena bolus ataupun intravena drip.

Kata kunci : ceftriaxone, intravena bolus, intravena drip, procalcitonin, asam laktat

Comparison of therapeutic outcomes of ceftriaxone administered via bolus injection and drip infusion at lowering procalcitonin and lactic acid in septic patients

Abstract

Background : Ceftriaxone is a bactericidal group antibiotic and includes in the time dependent antibiotic class. The optimal bactericidal effect of this drug needs longer exposure time compared to high drug concentrations in the blood ($T > MIC$). This study aimsto analyze procalcitonin and lactic acid levels in septic patients receiving therapy with ceftriaxone with an intravenous bolus and with intravenous drip route.

Methods : This study is a prospective cohort design, data was analysed using unpaired comparative analysis methods. Observation of procalcitonin and lactic acid levels in each group were carried out three times involving baseline, day 3, and day 5 of ceftriaxone administration.

Results : Before treatment, the average value of procalcitonin and lactic acid in 15 patients with ceftriaxone intravenous bolus therapy was 23.50 ± 5.59 ng/ml and 7.17 ± 1.3 mmol/L, whereas in 15 patients with intravenous drip route is 12.98 ± 2.75 ng/ml and 4.18 ± 1.2 mmol/L. On the 3rd and 5th day of ceftriaxone administration, there was a significant reduction ($p < 0,05$) of procalcitonin and lactic acid levels. There was no significant ($p > 0.05$) differences of procalcitonin and lactic acid levels between groups.

Conclusion : There is no difference in the reduction of procalcitonin and lactic acid levels among those receiving ceftriaxone intravenous bolus nor intravenous drip administration.

Keywords : Ceftriaxone, intravenous bolus, intravenous drip, procalcitonin, lactic acid

PENDAHULUAN

Ceftriakson merupakan antibiotic golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki spektrum luas terutama terhadap bakteri gram negatif dibandingkan bakteri gram positif.^{1,2} Berdasarkan profil farmakokinetik dan farmakodinamiknya, ceftriakson merupakan antibiotic golongan bakterisida dan termasuk dalam golongan *antibiotic time dependent*. Sehingga, untuk mendapatkan efek bakterisidal yang optimal dari obat ini diperlukan waktu paparan yang lebih lama dibandingkan dengan konsentrasi obat yang tinggi dalam darah ($T > MIC$).³ Pemberian obat melalui rute intravena drip menyebabkan masuknya obat ke dalam kompartemen plasma secara perlahan dengan konstan atau dengan laju orde nol mengakibatkan kontrol kadar obat yang akurat dan konsisten di dalam darah, sehingga durasi terapi obat (paparan obat terhadap bakteri) akan berlangsung lebih lama dibandingkan dengan pemberian secara intravena bolus.⁴ Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Robert *et al* pada tahun 2007, dimana ceftriaxone diberikan pada sepsis dengan dua kelompok perlakuan yaitu melalui intravena *continuous* (intravena infus) selama 24 jam dan kelompok kedua diberikan melalui rute intravena bolus sekali sehari.⁵ Hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa ceftriakson yang diberikan melalui rute intravena infus memiliki keuntungan dalam peningkatan kondisi klinis pasien sepsis dan penyembuhan terhadap infeksi bakteri pasien.⁵

Procalcitonin merupakan *marker* yang dapat digunakan untuk membantu dalam membedakan penyakit infeksi atau bukan, menilai keparahan infeksi dan pedoman penggunaan antibiotika yang aman pada

pasien infeksi.⁹ Pengukuran kadar procalcitonin secara berkala dapat digunakan untuk memonitor perjalanan penyakit dan sebagai monitoring efektifitas dari terapi pada semua infeksi yang disebabkan bakteri.⁹

Selain procalcitonin, penanda lain yang dapat dijadikan sebagai parameter kondisi infeksi adalah asam laktat.¹¹ Asam laktat merupakan produk akhir dari proses glikolisis, dimana proses metabolisme tersebut akan menghasilkan dua molekul ATP yang akan dirubah menjadi energi dalam keadaan anaerob.¹¹ Salah satu kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam laktat adalah hipoperfusi yang disebabkan karena infeksi.¹¹

Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan penurunan kadar procalcitonin (PCT) dan asam laktat pada pasien sepsis yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan intravena drip.

METODE

Desain penelitian ini merupakan prospektif *cohort*, dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan September–Desember 2018. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap di SMF Ilmu Penyakit Dalam yang terdiagnosa mengalami sepsis. Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 15 pasien pada masing-masing kelompok ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analisis numerik tidak berpasangan, dengan nilai $Z\alpha$ dan $Z\beta$ sebesar 1,282, serta selisih minimal rerata yang dianggap bermakna adalah 2.

Sampel ditentukan menggunakan metode simpel random sampling menggunakan mekanisme undian. Adapun kriteria inklusi meliputi pasien dewasa usia

lebih dari 18 tahun, terdiagnosa sepsis dan mendapat terapi ceftriaxone, tidak mengalami kondisi inflamasi akut selama 2–3 minggu, dan pasien menandatangani lembar persetujuan penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang mendapat terapi antibiotik kombinasi selain ceftriaxone, mendapat terapi kortikosteroid, dan mengalami penyakit inflamasi kronik (seperti SLE). Penelitian ini sudah mendapat *ethical clearance* dari komite etik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan nomer 400/134/K.3/302/2018.

Pengamatan penanda infeksi PCT dan asam laktat pada masing-masing kelompok dilakukan sebanyak tiga kali, yakni meliputi *baseline*, hari ke-3 dan 5 post terapi ceftriakson dengan menggunakan darah pasien yang diambil dari vena perifer oleh perawat ruangan. Pengukuran kadar PCT dilakukan dengan alat *Cobas Analyser versi E411* dan asam laktat dilakukan menggunakan *Cobas Analyser* versi 501.

Uji hipotesis komparatif berpasangan dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat penurunan penanda infeksi PCT dan asam laktat pasien sebelum dan sesudah terapi antibiotik ceftriakson diberikan. Uji komparatif yang digunakan adalah *Repeated Anova* apabila distribusi data normal ($p > 0,05$), namun apabila distribusi data tidak normal ($p < 0,05$) maka digunakan uji *Wilcoxon*. Sedangkan uji hipotesis komparatif tidak berpasangan (*independent t-test*) dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan penurunan penanda infeksi PCT dan asam laktat pada kelompok pasien yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip. Namun apabila distribusi data tidak normal ($p < 0,05$) maka digunakan uji *Wilcoxon*.⁶ Analisa statistik diolah menggunakan SPSS versi 16 dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%.

Definisi operasional Variabel :

1. Pemberian ceftriaxone rute intravena bolus adalah pemberian terapi obat ceftriaxone 2 x1g diencerkan dalam 10 ml *water for injection* diinjeksikan secara langsung ke dalam darah melalui kanula perifer dengan lama pemberian sekitar 2–4 menit.
2. Pemberian ceftriaxone rute intravena drip adalah pemberian terapi obat ceftriaxone 2g dilarutkan dalam 500 ml larutan *normal salin* diberikan dengan kecepatan infus 7 tpm sekali sehari.

HASIL

Selama periode penelitian sejak September 2018 hingga 31 Desember 2018 di Instalasi rawat inap SMF Penyakit dalam RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 35 pasien. Sebanyak 2 sampel didropout karena meninggal, dan 3 sampel didropout karena jumlah pengukuran procalcitonin dan asam laktat yang tidak lengkap, sehingga jumlah sampel pada akhir penelitian ini sebanyak 30 sampel. Seluruh sampel menyetujui mengikuti penelitian yang

ditunjukkan dengan lembar persetujuan sampel. Untuk meminimalkan terjadinya bias, dilakukan homogenisasi sampel dengan merekrut sampel yang memiliki nilai procalcitonin dan asam laktat lebih dari nilai normal. Alur pengambilan sampel dapat diamati pada gambar 1.

Pada kelompok pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena bolus terdapat 93,33% pasien dan pada kelompok pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena drip terdapat sebanyak 80%.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar *white blood cell* (WBC) dan *absolute neutrophil count* (ANC). Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh pasien (100%) pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena bolus memiliki nilai WBC > 12.000 sel/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena drip hanya terdapat sebanyak 73,33% pasien yang memiliki nilai WBC > 12.000 sel/ml.

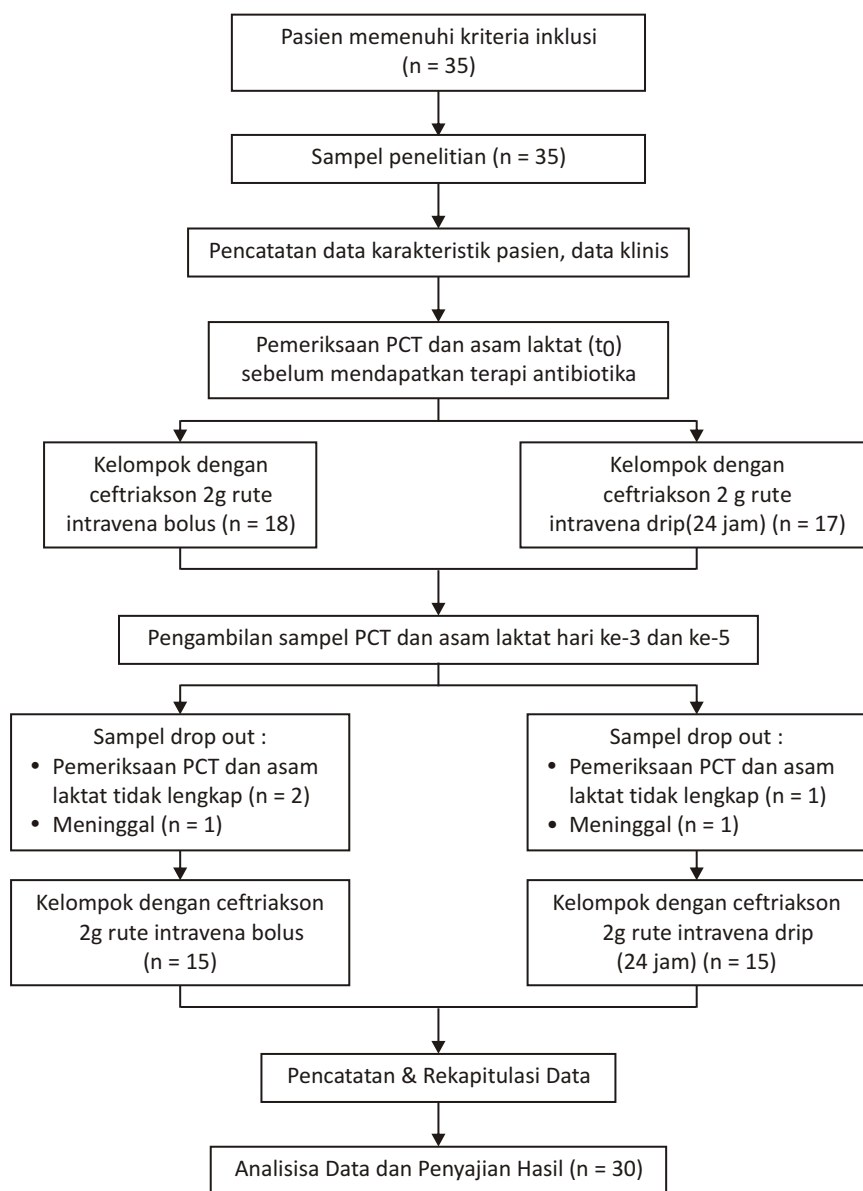
Sedangkan untuk nilai ANC, seluruh pasien dengan perlakuan ceftriaxone intravena bolus (100%) memiliki nilai ANC > 7000 sel/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena drip hanya terdapat sebanyak 86,67% pasien yang memiliki nilai ANC > 7000 sel/ml. Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien selama periode penelitian. Secara umum, baik kelompok pasien dengan terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip mengalami penurunan terhadap nilai procalcitonin dan asam laktat. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat penurunan bermakna ($p < 0,05$) nilai PCT dan asam laktat pada masing-masing kelompok perlakuan setelah pemberian terapi ceftriaxone hari ke-3 dan 5. Tabel 2 menunjukkan hasil analisa penurunan kedua parameter tersebut.

Sedangkan pada tabel 3 menunjukkan hasil analisa perbandingan perubahan nilai kedua parameter tersebut antar kelompok perlakuan. Namun tidak terdapat perbedaan penurunan nilai PCT dan asam laktat yang bermakna ($p > 0,05$) antar kelompok perlakuan.

DISKUSI

Evaluasi penanda sepsis pada penelitian ini menggunakan nilai procalcitonin dan asam laktat. Pengukuran procalcitonin secara berkala dapat digunakan untuk memonitor perjalanan penyakit dan sebagai monitoring efektifitas dari terapi pada semua infeksi yang disebabkan bakteri.⁷ Peningkatan nilai procalcitonin atau nilai yang tetap konsisten tinggi menunjukkan aktivitas penyakit yang berkelanjutan.⁷ Penurunan nilai procalcitonin menunjukkan menurunnya reaksi inflamasi dan terjadi penyembuhan infeksi.^{7,8}

Kadar procalcitonin darah akan meningkat pada pasien dengan infeksi bakteri, namun akan terdeteksi rendah pada orang sehat atau pasien yang terinfeksi virus.⁹ Nilai normal procalcitonin adalah kurang atau



Gambar 1. Diagram consort

sama dengan 0,15 ng/ml.⁹ Nilai proalcitonin >2 sangat berkaitan erat dengan terjadinya infeksi bakteri sistemik/sepsis atau infeksi bakteri local yang berat.⁹

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan pasien yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip, keduanya mengalami penurunan kadar procalcitonin. Walaupun rata-rata pengukuran menunjukkan profil kadar proalcitonin yang menurun, namun pada hari ke 5 terapi diberikan kadar procalcitonin pada kedua kelompok masih tetap tinggi (>2 ng/ml).

Beberapa faktor penyebab tingginya kadar procalcitonin setelah mendapat terapi antibiotik selama lima hari diduga disebabkan karena eradikasi bakteri yang belum optimal dengan antibiotik ceftriaxone.⁵ Salah

satu faktor penyebab terjadinya kegagalan pada pengobatan dengan ceftriaxone adalah meningkatnya angka resistensi bakteri terhadap obat tersebut.¹³

Hiperlaktatemia pada sepsis terjadi karena adanya hipoperfusi jaringan, dimana asam laktat mewakili petanda adanya hipoksia jaringan.¹⁰ Hal ini terjadi karena adanya disfungsi mikrosirkulasi yang sudah terjadi sejak awal sepsis dan merupakan stadium kritis awal kondisi hipoksia jaringan dan gagal organ.¹⁰

Sebuah studi membuktikan bahwa kadar asam laktat dibawah 2,5 mmol/L berkaitan dengan 4,9% mortalitas pasien sepsis, sedangkan nilai asam laktat >4 mmol/L memiliki nilai mortalitas yang lebih tinggi yaitu 28,4% pada pasien sepsis.¹¹ Kadar asam laktat >4 mmol/L memiliki sensitivitas sebesar 35% dan spesifitas

TABEL 1
Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien		Rute IV Bolus Jumlah	Rute IV Drip Jumlah	P
Jenis kelamin	Laki-laki	7	7	1,000
	Perempuan	8	8	
Usia	< 18 tahun	0	0	0,589
	18–59 tahun	14	12	
	≥ 59 tahun	1	3	
Jumlah WBC	< 4000 sel/ml	0	0	0,067
	4000–12000 sel/ml	0	3	
	> 12000 sel/ml	15	11	
Jumlah Neutrofil absolut	< 2500 sel/ml	0	0	0,173
	2500–7000 sel/ml	0	2	
	≥ 7000 sel/ml	15	13	
Nilai SOFA	< 2	0	0	0,186
	≥ 2	15	15	
Nilai procalcitonin	< 0,5 ng/ml	0	0	0,746
	0,5–2 ng/ml	0	1	
	≥ 2 ng/ml	15	14	
Nilai asam laktat	< 0,5 mmol/L	0	0	0,327
	0,5 – 2,2 mmol/L	0	0	
	≥ 2,2 mmol/L	15	15	

Karakteristik pasien		Bolus Σ	Drip Σ
Diagnosis	Sepsis + Pneuonia CAP	5	6
	Sepsis + CKD st 5	3	2
	Septic encephalopathy + DOC + CKD on HD	2	1
	Sepsis + Selulitis + DM	1	0
	Sepsis + Pneumonia + COPD	1	2
	Sepsis + DM foot pedis + CKD	1	1
	Shock sepsis + CAP + HF	1	0
	Sepsis + Ca Recti	1	0
	ITP + Pneumonia + Resp. Failure + Sepsis	1	0
	ICH + hematothorax D on WDS + Sepsis	1	0
	S ME TB + pneumonia + sepsis	0	1
	Resp. Failure type II + COPD eksaserbasi akut, pneumonia, sepsis	0	1
	CVA ICH + leukositosis + sepsis	0	2
	Sepsis shock, AKI st 1, hipoalbumin, UTI, HAP	0	2

TABEL 2
Hasil Analisa Statistik Perubahan Nilai procalcitonin dan asam laktat

Parameter	Rute Intravena bolus		Rute Intravena drip	
	PCT (ng/ml)	Asam laktat (mmol/L)	PCT (ng/ml)	Asam laktat (mmol/L)
H0	23,50 ± 5,59 (2,10 – 80,76)	7,17 ± 1,3 (2,3 – 19,3)	12,98 ± 2,75 (0,9 – 36,70)	4,18 ± 1,2 (1,4 – 12,8)
H – 3	14,18 ± 3,21 (1,7 – 54,3)	4,68 ± 1,1 (1,3 – 14,1)	9,78 ± 2,00 (0,12 – 28,1)	3,35 ± 1,7 (1,2 – 8,5)
H – 5	8,70 ± 2,54 (0,5 – 45,7)	2,39 ± 0,14 (0,4 – 7,3)	5,78 ± 1,38 (0,1 – 19,20)	2,85 ± 0,5 (0,2 – 6,8)
Sig (p)	0,000	0,002	0,000	0,067

TABEL 3
Hasil analisa statistik perubahan nilai procalcitonin dan asam laktat antar kelompok

Rute Pemberian	Parameter	Rata rata penurunan kadar	
		H0 – H3	H3 – H5
IV Bolus	Procalcitonin (ng/ml)	3,72 ± 0,73	3,34 ± 0,81
IV Drip		2,99 ± 0,76	4,07 ± 0,76
Sig (p)		0,549	0,514
IV Bolus	Asam laktat (mmol/L)	2,48 ± 0,6	2,29 ± 0,3
IV Drip		0,83 ± 0,02	0,50 ± 0,4
Sig (p)		0,579	0,615

92% terhadap nilai kematian.¹¹

Seperti halnya procalcitonin pengamatan terhadap kadar asam laktat menunjukkan bahwa baik rute pemberian intravena bolus ataupun drip, keduanya menunjukkan terjadinya penurunan kadar asam laktat pada hari ke 3 dan 5 pemberian terapi ceftriaxone.

Hal ini disebabkan karena adanya perbaikan perfusi jaringan pada kedua kelompok perlakuan setelah mendapatkan terapi antibiotik, sehingga proses glikolisis anaerobik berkurang dan produksi asam laktat menurun.¹⁰ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wilujeng pada tahun 2009 menunjukkan bahwa semakin berkurangnya kadar asam laktat di dalam darah akan diiringi dengan penurunan nilai *sepsis related organ failure assesment* (SOFA).¹⁰

Salah satu faktor yang menyebabkan tidak ada perbedaan capaian terapi pada kedua kelompok perlakuan adalah kadar obat yang berada diatas nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sepanjang hari baik pada rute intravena bolus ataupun rute intravena drip. Dilaporkan dalam sebuah studi yang dilakukan

oleh Huang *et al*, pada tahun 2014 terhadap 1386 isolat darah, menunjukkan nilai MIC ceftriaxone terhadap inhibisi bakteri golongan ESBL sebesar 8 mg/L.¹² Berdasarkan perhitungan kadar obat menggunakan model farmakokinetika, pemberian ceftriaxone dengan dosis 2gr per hari baik dengan rute intravena bolus dan rute intravena drip, akan menghasilkan kadar obat dalam plasma sebesar 77,3 mg/dL dan 71,4 mg/dL.⁴ Berdasarkan hasil perhitungan tersebut menunjukkan kadar obat ceftriaxone berada diatas nilai MIC baik diberikan dengan rute intravena bolus dan rute intravena drip, sehingga aktivitas bakterisida tetap berlangsung sepanjang hari.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap capaian terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan intravena drip pada pasien sepsis. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menganalisis capaian terapi antibiotik melalui

pemeriksaan kultur darah sebagai *golden standard* untuk menunjukkan kemampuan eradikasi bakteri oleh antibiotik ceftriaxone pada pasien sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sweetman SC, Blake PS, Grashan JM, Parsons AV. Martindale The Complete Drug Reference. 36th Edition. Chicago : Pharmaceutical Press,2009;3-67.
2. Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology. 10th Edition. Philadelphia : Lange ; 2012.P:102-5.
3. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, *et al.* Kucers' The Use of Antibiotics 1st. 6th Ed. London : Edward Arnold Ltd ; 2010.P:202-7.
4. Shargel L, Wu - pong S, Yu ABC. Applied Biopharmaceutic & Pharmacokinetics. 5th Ed. Boston : McGraw Hill ; 2004.P:136.
5. Robert JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, *et al.* Is continuous infusion ceftriaxone better than once a day dosing in intensive care? a randomized controlled pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007Nov28, No.59.285-291.
6. Dahlan S M. Statistik Untuk Kodekteran Dan Kesehatan Deskriptif, Bivariat, Dan Multivariat. Jakarta : Salemba Medika; 2009.98-102.
7. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* ; Sep2002, No.323, 2.P:17-29.
8. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early "golden hours". *J Emerg Med*. 2006 ; No.31 Vol.2.185-99
9. Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis, *J Infect Dis Epidemiolo. Open Access Journal*. 2016 ; Vol2.P:90-94.
10. Wilujeng H. Hubungan konsentrasi laktat darah dengan disfungsi gagal organ multipel pada pasien sepsis yang diukur dengan skor SOFA (*sepsis related organ failure assesment*). Surakarta : Universitas Sebelas Maret. 2009.
11. Blomkalns AL. Lactat - a marker for sepsis and trauma. *EMCREG - International*. 2007 ; P:43-49.
12. Huang Y, Carrol KC, Cosgrove SE, Tamma PD. Determining the optimal ceftriaxone mic for triggering extended spectrum β lactamase confirmatory testing. *Journal of Clinical Microbiology* : Juni 2014; Vol52No6.P:2228-2230.
13. Abdurrachman, Febrina E, Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien anak penderita demam tifoid di rumah sakit Al Islam Bandung. *Farmaka*; Agustus 2018, No.2,16.P:87-96.



Original Article

Hubungan Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c) dengan Risiko Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Mellitus

Hadian Widyatmojo¹, Lisyani Budipradigda Suromo²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.500>

Diajukan: 28 Agustus 2019
Diterima: 01 November 2019

Afiliasi Penulis:
Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Korespondensi Penulis:
Hadian Widyatmojo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang
Jawa Tengah 50244
Indonesia

E-mail:
hadianwidyatmojo@yahoo.com

Latar belakang : Diabetes Mellitus (DM) dengan kondisi hiperglikemik kronik dapat mengakibatkan gangguan sistem kardiovaskular dan peningkatan mortalitas. Hemoglobin terглиkosisasi (HbA1c) merupakan salah satu parameter untuk pengendalian DM. Tujuan penelitian untuk membuktikan adanya hubungan antara kadar HbA1c serum dengan risiko kardiovaskular pada pasien DM.

Metode : Penelitian belah lintang dilakukan pada 42 penderita DM yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Agustus – September 2017. Diagnosis DM didapatkan melalui rekam medis. Dilakukan pemeriksaan HbA1c dan dinilai faktor risiko yang terdapat pada rekam medis menggunakan skor *interheart* (IHR). Analisa statistik menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil : Terdapat hubungan antara HbA1c dengan skor IHR dengan nilai $r=0,887$, $p=0,001$. Pasien dengan kategori risiko kardiovaskular tinggi memiliki nilai HbA1c dengan rerata $10,12 \pm 2,29$, skor kategori sedang $6,62 \pm 1,67$ dan skor kategori rendah $5,75 \pm 0,78$.

Simpulan : Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular pada pasien DM. Perlu dilakukan penelitian prospektif dengan sampel yang lebih besar.

Kata kunci : DM, HbA1c, Skor risiko *Interheart*

Correlation of glycosylated hemoglobin (HbA1c) with cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus

Abstract

Background : Diabetes mellitus (DM) with a chronic hyperglycemic condition may cause cardiovascular system dysfunction and related to high mortality. The glycosylated hemoglobin (HbA1c) is one of the parameter used to control DM. The aim of this study was to prove the correlation between HbA1c serum and cardiovascular risk in a DM patients.

Methods : A cross sectional study had been conducted to 42 DM patients that treated in Dr. Kariadi Hospital Semarang between August – September 2017. The diagnosis of DM was based on medical record. HbA1c test was performed and risk factors in the medical record was scored using interheart risk (IHR) score. The statistical analysis was performed using *Spearman* correlation test.

Results : There was a significant correlation between HbA1c and IHR score with $r=0.887$, $p=0.001$. Patients in the high risk category had mean levels of HbA1c 10.12 ± 2.29 , intermediate risk 6.62 ± 1.67 and low risk 5.75 ± 0.78 .

Conclusion : There is a strong positive correlation between HbA1c and cardiovascular risk in DM Patients. A prospective study is needed to be done with a larger sample size.

Keywords : DM, HbA1c, Interheart risk score

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya.¹ Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.³ Gangguan vaskuler akibat diabetes dibagi menjadi dua kategori, yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler.⁴ Penyakit kardiovaskular seperti infark miokard terjadi 3 sampai 5 kali lebih sering pada DM dan termasuk penyebab kematian paling banyak, oleh karena itu menilai faktor risiko kardiovaskular sangat penting dalam penatalaksanaan DM.⁴

Hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) merupakan pemeriksaan untuk monitoring DM. HbA1c merupakan bentuk ikatan glukosa dengan asam amino valin di ujung rantai beta hemoglobin.⁵ HbA1c stabil selama ± 2 bulan dan proporsional dengan rata-rata glukosa 6–12 minggu. Menurut *Diabetes Control and Complications Trial* (DCTT), kadar HbA1c $<7,0\%$ dapat mencegah progresifitas komplikasi DM.^{6,7}

Skor *Interheart risk* (IHR) merupakan salah satu sistem skoring yang menilai risiko kardiovaskular berdasarkan faktor risiko, antara lain usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dan juga faktor risiko yang dapat dimodifikasi misalnya diet, merokok, IMT, stres dan aktifitas fisik. Berdasarkan hasil skoring maka akan didapatkan klasifikasi risiko yaitu rendah, sedang dan risiko tinggi.⁸

Nilai HbA1c yang menjadi sasaran pengendalian DM adalah $<7\%$ dan semakin tinggi nilai HbA1c dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasinya.³ Komplikasi utama penyebab kematian adalah penyakit

kardiovaskular, Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya hubungan antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular menggunakan skor IHR.

METODE

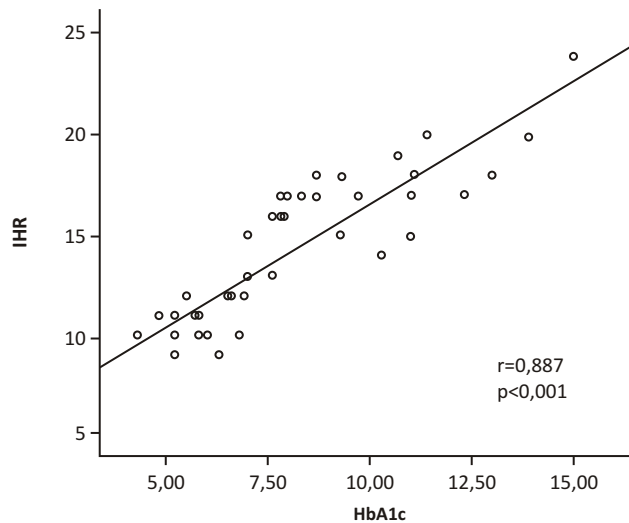
Penelitian ini menggunakan desain belah lintang (*cross-sectional*). Protokol penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran Universitas Diponegoro dengan nomor 550/EC/FK-RSDK/VIII/2017, dan seluruh prosedur penelitian sudah sesuai dengan prinsip Deklarasi Helsinki (2013). Penelitian ini menginklusi subjek laki-laki dan perempuan berusia di atas 18 tahun dengan diagnosis diabetes melitus yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi periode Agustus – September 2017, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit atau riwayat penyakit arteri coroner, keganasan, autoimun dan hemoglobinopati. Karakteristik dasar seperti usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, dan data antropometri didapatkan dari rekam medik rumah sakit. Skor IHR dikalkulasi dengan memasukkan data dasar dalam kuesioner sederhana berbasis *web*. Pemeriksaan HbA1c menggunakan spesimen darah EDTA dan diperiksa dengan alat otomatis metode *capillary electrophoresis*.

ANALISIS STATISTIK

Data ditampilkan sebagai *mean \pm standar deviasi* atau median dengan jarak interkuartil. Data karakteristik dasar antara kelompok penelitian dibandingkan dengan uji tuntut data yang berdistribusi normal dan *Mann-Whitney U test* untuk distribusi data yang tidak normal. Hubungan antara nilai HbA1c dengan skor risiko kardiovaskular menggunakan IHR diuji dengan uji korelasi *Spearman*. Kebermaknaan ditegaskan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Analisis statistik pada

TABEL 1
Karakteristik dasar pasien penelitian

Karakteristik	HbA1c <7 (n=18)	HbA1c ≥7 (n=24)	p
Jenis kelamin (Laki-laki %)	7 (38,9)	14 (58,3)	0,212
Usia (tahun)	55,39 ± 11,51	55,63 ± 5,88	0,937
Merokok (%)	5 (27,8)	10 (41,7)	0,353
IMT (kg/m ²)	23,01 ± 1,99	27,61 ± 2,79	<0,001
SBP (mmHg)	120 (110 – 135)	120 (100 – 135)	0,699
DBP (mmHg)	80 (65 – 90)	80 (65 – 90)	0,979
HR (x/mnt)	85 (60 – 100)	80 (60 – 100)	0,927
RR (x/mnt)	20 (16 – 24)	20 (16 – 24)	0,818
Lingkar pinggang (cm)	73,26 ± 7,54	90,24 ± 9,68	<0,001
Lingkar panggul (cm)	79,83 ± 7,81	97,62 ± 10,21	<0,001
GDP (mg/dl)	100 (63 – 121)	141 (104 – 282)	<0,001
GD2PP (mg/dl)	131,94 ± 18,25	215,04 ± 46,24	<0,001



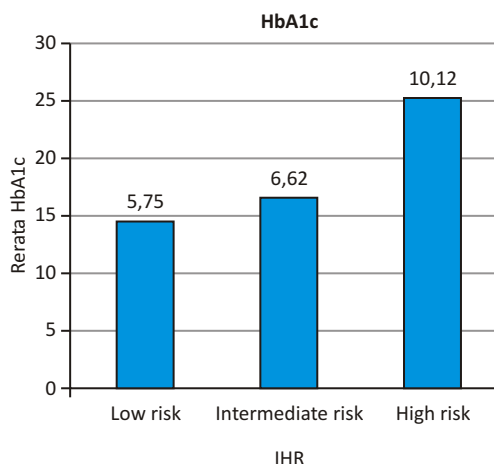
Gambar 1. Korelasi antara HbA1c (%) dengan skor *interheart risk* pada pasien diabetes mellitus

penelitian ini menggunakan SPSS versi 16.0.

HASIL

Sebanyak 42 pasien ikut serta dalam penelitian ini. Data perbandingan karakteristik dasar dapat dilihat pada tabel 1. Karakteristik dasar pasien diabetes mellitus dibandingkan setelah sebelumnya dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan nilai HbA1c, yaitu kelompok-1 dengan nilai HbA1c <7 dan kelompok-2 dengan nilai HbA1c ≥7.

Terdapat beberapa perbedaan bermakna pada data dasar antara kedua kelompok meliputi indeks massa tubuh (IMT) dimana didapatkan nilai lebih besar bermakna pada kelompok-2 (27,61±2,79 cm) dibandingkan kelompok-1 (23,01±1,99 cm) dengan p<0,001. Pada nilai ingkar pinggang juga didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 (90,24±9,68 cm) dibandingkan kelompok-1 (73,26±7,54 cm) dengan p<0,001. Pada nilai lingkar panggul didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 (97,62 ±10,21 cm) dibandingkan kelompok-1 (79,8 ±7,81 cm) dengan



Gambar 2. Nilai HbA1c terkait dengan skor IHR pada pasien diabetes

$p < 0,001$. Pada nilai gula darah puasa (GDP) dan *post prandial* (GD2PP) juga didapatkan nilai lebih tinggi bermakna pada kelompok-2 dengan nilai masing-masing 141 (104 - 282) mg/dl dan $215,04 \pm 46,24$ mg/dl dibandingkan kelompok-1 dengan nilai masing-masing 100 (63 - 121) mg/dl dan $131,94 \pm 18,25$ mg/dl dengan nilai signifikansi keduanya $p < 0,001$.

Terdapat korelasi yang bermakna antara nilai HbA1c dengan skor IHR dengan $r = 0,887$ dan $p < 0,001$ (Gambar 1). Pada penelitian ini, pasien dibagi menjadi tiga tertil berdasarkan skor IHR. Pasien dengan kategori risiko tinggi mempunyai nilai HbA1c yang lebih tinggi dengan rerata $10,12 \pm 2,29$ dibandingkan dengan pasien yang memiliki risiko rendah $5,75 \pm 0,78$ dan sedang $6,62 \pm 1,67$ (Gambar 2).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan kadar HbA1c memiliki hubungan bermakna dengan skor risiko kardiovaskular yang dinilai menggunakan skor IHR. Beberapa mekanisme biologis diduga mempunyai hubungan langsung antara peningkatan gula darah kronik dan penyakit kardiovaskular. Glukosa dapat bereaksi dengan banyak protein yang berbeda, membuat *advanced glycation end product* yang berkontribusi pada komplikasi jangka panjang diabetes seperti disfungsi endotel, perubahan tekanan arteri, pembentukan plak, dan atherosclerosis. Patofisiologi kondisi ini tidak hanya terkait langsung dengan hiperglikemia melainkan juga dengan dyslipidemia, hipertensi dan inflamasi yang akan meningkatkan kerusakan vaskular dan risiko penyakit kardiovaskular.^{11,12}

Pada penelitian observasional yang dilakukan oleh SNDR (*Swedish National Diabetic Register*) (2010) menyebutkan bahwa risiko mengalami penyakit kardiovaskular dan mortalitas semakin tinggi seiring dengan tingginya nilai HbA1c.⁹ Simpulan ini juga sejalan

dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Arnold W, *et al.* (2015) yang menyebutkan bahwa semakin tinggi nilai HbA1c pada pasien diabetes memiliki risiko kardiovaskular yang meningkat pula.¹⁰ Penelitian ini juga sejalan dengan studi lain yang menggunakan metodologi berbeda. Penelitian yang dilakukan Moss, *et al.* (1994) melaporkan adanya peningkatan risiko 10% lebih tinggi menderita miokard infark pada peningkatan 1% HbA1c. Studi observasional UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (2000) melaporkan 14-16% lebih tinggi risiko menderita miokard infark dan stroke pada peningkatan 1% HbA1c.⁹

Keterbatasan dari penelitian ini adalah penggunaan desain penelitian belah lintang yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pemantauan progresifitas penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini, tidak mengklasifikasikan penderita DM berdasarkan onsetnya yang dapat mempengaruhi komplikasi kronik pada DM.

SIMPULAN

Terdapat hubungan positif kuat antara HbA1c dengan risiko kardiovaskular yang dinilai dengan skor IHR. Semakin buruk kontrol glikemik yang dinilai dengan HbA1c, maka akan semakin meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan penelitian dengan pendekatan prospektif. Perlu dilakukan penelitian dengan membagi kelompok DM berdasarkan onsetnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization; 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
2. World Health Organization. Use of Glycated Hemoglobin

- (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 ed. Geneva: World Health Organization; 2011. Abbreviated report of a WHO consultation.
- PERKENI. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2015.
 - Masharani U, German M. Pancreatic hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D, Editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th Ed. China: McGraw-Hill; 2011. p.573-644.
 - Suryaatmadja M. Pemeriksaan kadar HbA1c untuk diagnosis prediabetes. In : Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta:FKUI;2013. p.57-69.
 - Pramudiati M. Glycated Hemoglobin (A1c) dan Glycated Albumin sebagai prediktor komplikasi diabetes. In : JOGLOSEMAR V Menuju pelayanan laboratorium yang berkelas dunia. Solo: CPD CPLM Joglosemar V; 2013. p.217-21.
 - Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1792/MENKES/SK/XII/2010 tentang Pedoman pemeriksaan Kimia Klinik. 2009.
 - McGorian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, *et al.* Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *European heart journal* 2011; 5(1):581-1400.
 - Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, *et al.* New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of Internal Medicine* 2010; 268 (3): 471-82.
 - Arnold L, Hoy W, Sharma S, Wang Z. The Association between HbA1c and Cardiovascular disease markers in a remote indigenous Australian Community with and without diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016: 1-8.
 - Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes And atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(1):2570-81.
 - Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycaemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288(1):2579-88.



Original Article

The association between adiponectin level and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese adolescents

Maria Mexitalia¹, Suci Romadhona^{1,2}

¹Bagian / KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Direktorat Mutu Akreditasi Rumah Sakit Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Jakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.501>

Diajukan: 27 Agustus 2019

Diterima: 27 Mei 2020

Afiliasi Penulis:

Bagian / KSM Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:

Maria Mexitalia
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:

dr.mexitalia@gmail.com

Latar belakang : Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been associated with cytokines and inflammatory mediators. Adiponectin has insulin sensitizing effects and has correlation with severity of NAFLD disease. However, the study about the relationship between adiponectin level and NAFLD is lacking. The objective of the study was to determine the association between adiponectin level and NAFLD in obese adolescents through the role of insulin resistance.

Methods : This was a cross-sectional study, that was done in August 2007. The inclusion criteria were obese adolescents aged 11–14 years, and normal weight adolescent as control group. Adiponectin was assessed by using ELISA, insulin resistance was obtained by Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR). NAFLD was confirmed by abdominal ultrasound, which represented by fatty liver imaging. The comparison of adiponectin level and HOMA-IR among 3 groups were analyzed by Kruskal Wallis test, meanwhile the correlation between adiponectin level and some variables were analyzed by Spearman correlation.

Results : There were 73 subjects, consisted of 37 obese and 36 non obese. Among obese subjects, 54.1% got NAFLD. All of our obese subjects were insulin resistance, the HOMA-IR level of obese non NAFLD was 6.1 and obese with NAFLD was 6.8. The adiponectin levels in normal children was (5.1g / ml), obese nonNAFLD (4.1g / ml) and obese with NAFLD (4.0g / ml) ($p < 0.001$). There were no association between adiponectin level and other variables.

Conclusions : There were significant differences of adiponectin levels and insulin resistance measured by HOMA-IR between normal and obese subjects, but no significant differences between the obese groups with or without NAFLD.

Keywords : NAFLD, adiponectin, HOMA-IR, obesity, adolescent

INTRODUCTION

Obesity has emerged as a global epidemic in children with a spectrum of psychosocial and medical consequences manifesting a lifespan. The serious health problem of obese children includes metabolic syndrome, insulin resistance and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).^{1,2} Our previous study in Semarang Indonesia showed that the prevalence of metabolic syndrome among obese children was 31.6%.³

The amount of NAFLD increases with increasing cases of obesity, and the prevalence is around one-third of the obese children.⁴ NAFLD characterized by the accumulation of fat in the liver without a history of alcoholism or known liver pathology.^{1,5} There was increasing evidence that NAFLD often represents a component of the metabolic syndrome characterized by obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, diabetes, hypertriglyceridemia, and hypertension.^{2,6,7} It was reported that 53% of obese children have NAFLD.^{8,9} NAFLD was confirmed by abdominal ultrasonography which was represented by bright liver / fatty liver imaging. Abdominal ultrasonography has 94% sensitivity and 84% specificity to detect NAFLD that described increase echogenicity as a bright liver.^{10,11}

Adiponectin also known as Acrp30 is a 30k Dalton protein that is almost exclusively secreted from white adipose tissue. It is a potent modulator of glucose and lipid metabolism and an indicator of metabolic disorders. The gene expression and plasma levels of this hormone correlated with the insulin sensitive state. Dysregulation in the synthesis and/or secretion from the adipose tissue may play a role in the pathogenesis of insulin resistance in obesity. Adiponectin level was lower in the obese children and had associated with insulin resistance, which was obtained by homeostasis model assessment (HOMA-IR) equation.¹²⁻¹⁴ Low adiponectin level was an indicator of NAFLD in adults, but it seems do not correlate with the degree of hepatic steatosis in children.¹⁵

Therefore the purpose of the study was to determine the association between adiponectin level and NAFLD in obese adolescent and the correlation between adiponectin with insulin resistance measured by HOMA-IR.

METHODS

The design was a cross-sectional study. The inclusion criteria were obese adolescents aged 11-14 years grade VIII from private high school in Semarang, and non obese adolescents for control. The study was conducted at August 2007. Anthropometric measurements, weight (to the nearest 100 g) and fat percentage were measured by Bioelectrical impedance analysis (BIA) Tanita BC 545 and height (to the nearest 0,1 cm) were measured by *microtoise*. All obese adolescents had a body mass index

(BMI) above 95th percentile CDC 2000 chart, whereas nonobese adolescents had a BMI between the 50th and 75th percentiles CDC 2000 growth chart. Venous blood sample was taken after 8 hours of fasting for measuring insulin, fasting blood glucose and adiponectin. Adiponectin level (g/ml) was assessed by using ELISA ELX 800 Universal MicroplateReader. Fasting blood glucose level (mg/dl) and insulin level (IU/L) was assessed using Spectrofotometer COBAS MIRA. Homeostasis model assessment (HOMA-IR) (mg/dl) was calculated from fasting glucose level multiplied by fasting insulin level divided by 22.5. Insulin resistance was considered if HOMA-IR > 3.16 mg/dl.¹⁶ Abdominal ultrasound only conducted for obese subjects, and was assessed by one radiologist medical doctor in Dr. Kariadi Hospital. The same ultrasound printout was reassessed by the same radiologist 2 month after ultrasound examination (Kappa 0.8).

The comparison of adiponectin level and HOMA-IR among 3 groups were assessed by Kruskal Wallis test, meanwhile the correlation between adiponectin level and some variables including HOMA-IR was analyzed by spearman correlation. P value were considered significant if $p < 0.05$ with 95% confidence interval. Data analysis were done using *Statistics Program for Social Science v.15.0.* (SPSS Inc, USA). Informed consents were signed by subject's parents, and the study had been approved by the Faculty of Medicine Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital Ethic Committee (IRB) with number 45/EC/FK/RSDK/2007.

RESULTS

There were 73 subjects, consisted of 37 obese and 36 non obese adolescents as control. Among obese subjects, 26 (70.3%) boys and 11 (29.%) girls; and 20 (54.1%) got NAFLD and 17 (45.9%) without NAFLD. Table 1 showed the characteristic of the obese and non obese (normal) subjects and table 2 showed the correlation between adiponectin and some variables.

Based on the HOMA-IR >3.16 was insulin resistance, our data showed that all obese subjects was insulin resistance.

DISCUSSION

Our study revealed that 54.1% of obese children had NAFLD. This was lower compared to New Delhi, where the prevalence of NAFLD among adolescent obese is 62.5%.¹⁷ Zou in China found that the prevalence of NAFLD was 55.75% of children with obesity, while Aksoy in Turkey revealed that 21.6% patients with NAFLD had already got non alcoholic tetatohepatitis (NASH).^{5,18} NAFLD often occurs in obese children. The risk of NAFLD was risen with increasing of waist circumference, elevated total cholesterol, triglycerides,

TABEL 1
The comparison among normal, obese non NAFLD, and NAFLD subjects on various variables

Variables	Normal	Obese Non NAFLD	Obese NAFLD	p
n	36	17	19	
BMI (kg/m ²)	18.4 ± 1.13	27.97 ± 2.23	29.9 ± 2.79	0.025§ *
		<i>p</i> < 0.001 ¶ *		
Fasting Insulin (IU/L)	13.9 ± 9.60	26.9 ± 17.90	27.4 ± 19.84	0.949§
		<i>p</i> < 0.001 ¶ *	31,0	31,0
Fasting glucose (mg/dl)	91.2 ± 7.97	90.9 ± 10.17	98.8 ± 10.03	0.023§ *
		0.014 ¶ *		
HOMA-IR	3.1 ± 2.25	6.1 ± 4.22	6.8 ± 5.05	0.716§
		< 0.001 ¶ *		
Adiponectin (µg/ml)	5.1 ± 1.63	4.1 ± 0.96	4.0 ± 0.98	0.739§
		0.029 ¶ *		

§ Mann–Whitney (the difference between Obese Non NAFLD and Obese NAFLD subjects)

¶ Kruskal Wallis (the difference among normal, obese non NAFLD and obese NAFLD subjects)

*significant *p* < 0.05

TABEL 2
Correlation between adiponectin level and some variables

Variables	Adiponectin level (µg/ml)	
	r	p
Fasting blood glucose level (mg/dl)	-0.56	0.634
Insulin level (IU/L)	-2.02	0.083
HOMA-IR (mg/dl)	-2.02	0.082

*Spearman correlation test n=75

blood glucose, fasting insulin and the HOMA–IR index. According to Propokowiz's study, the best independent predictive factor for diagnosing NAFLD in obese children was fasting insulin.⁴ Whereas Keskin *et al.* showed that the cut off value of HOMA–IR for diagnosing insulin resistance was 3.16.¹⁶

Insulin resistance is a key mechanism in the pathogenesis of fatty liver disease. It causes fat accumulation in hepatocytes through two main mechanisms namely lipolysis and hyperinsulinemia. Insulin resistance is a pathophysiological abnormality that underlies the development of significant disease in the clinic, including the deterioration of insulin potential in regulation of energy metabolism, control of transmembrane ion transport for protein synthesis, control of gene transcripts, and cell proliferation. Practically insulin

resistance is used to explain the deterioration of insulin potential both endogenous and exogenous to increase the uptake and use of glucose by the body's cells. While the main role of insulin itself in hepatocytes is to control liver glucose production by suppressing glycogenesis. Various component, especially those released by adipocytes have the potential to cause insulin resistance. These include proinflammatory cytokines such as Interleukin–6 (IL–6), Tumor Necrosis Factor–TN (TNF–α), angiotensinogen, leptin, resistin, and adiponectin. Adiponectin is a polypeptide that is useful as an antidiabetic, antiatherogenic, anti-inflammatory which is closely related to systemic insulin sensitivity. Adiponectin increases the oxidation of fatty acids in muscles, increases the action of insulin in the liver and decreases lipid accumulation in macrophages.^{7,19,20}

Our study revealed that insulin fasting level was 27.4 IU/L in the NAFLD obese group, not significantly different from the non NAFLD obese group, 26.9 IU/L, but these results were significantly different from the control group with normal nutritional status i.e 13.9 IU/L. One study found that the best independent predictive risk factor for diagnosing NAFLD in obese children was fasting insulin > 18.9 IU / L.⁴ However we did not try to find a predictive risk factor for NAFLD but in both our subject groups with obesity, the fasting insulin greater than 18.9 IU / L were obtained.

All of our obese subjects were insulin resistance, with the HOMA–IR level of obese non NAFLD was 6.1 and obese with NAFLD was 6.8. There was no difference of HOMA–IR level between obese NAFLD and obese

without NAFLD. Our results are almost the same as Kim's study in South Korea where the HOMA-IR of obese adolescents with NAFLD was 6.5 but the obese adolescents without NAFLD was 4.2 that is lower than our results.² Kim also found that HOMA-IR ($p=0.030$) was a significant indicator of NAFLD. The HOMA-IR of overweight adolescents with NAFLD in New Delhi was 4.2 and overweight without NAFLD 3.0, it was lower than our subjects.¹⁷

Adiponectin level was lower in subjects with obesity and NAFLD or without NAFLD than to normal subjects. Our study found a significant differences between adiponectin levels in normal children ($5.1\mu\text{g} / \text{ml}$) and obese without NAFLD ($4.1\mu\text{g} / \text{ml}$) and obese with NAFLD ($4.0\mu\text{g} / \text{ml}$), but not significant between groups with or without NAFLD. One study in China which compared three obese children groups, namely the group without fatty liver, the group with fatty liver and the group with fatty liver and liver dysfunction, found that the serum adiponectin in the group without fatty liver was significantly higher ($4.24\mu\text{g}/\text{ml}$) compared to subjects with fatty liver ($3.37\mu\text{g}/\text{ml}$) and subjects with fatty liver and liver dysfunction ($3.12\mu\text{g}/\text{ml}$), but did not differ significantly between the fatty liver groups with or without liver dysfunction.¹⁸

In conclusion, we found significant differences of adiponectin levels and insulin resistance measured by HOMA-IR between normal and obese subjects, but no significant differences between the obese groups with or without NAFLD. Likewise, there is no relationship between adiponectin levels and insulin resistance. In suggestion, we need to do a further study regarding the correlation between adiponectin levels and NAFLD in obese adolescents by using liver biopsy.

REFERENCES

1. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease *BMC Medicine* 2017;15:45. Available at <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0806-8>
2. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity. *J Korean Med Sci.* 2018;33(16):e122. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651819/>
3. Mexitalia M, Utari A, Sakundarno M, Yamauchi T, Subagio HW, Soemantri A. Sindromametabolik pada remajaobesitas (Metabolic syndrome at obese adolescences). *M Med Indones* 2009;43(6):300-5
4. Prokopowicz Z, Malecka-Tendera E, Matusik P. Predictive value of adiposity level, metabolic syndrome, and insulin resistance for the risk of nonalcoholic fatty liver disease diagnosis in obese children. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018 Apr 26;2018:9465784. Available at <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2018/9465784/>
5. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005;52:519-24.
6. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr.* 2007;74:401-7.
7. Junior WS, dos Santos JS, Sankarankutty AK, de Castro e Silva O. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras* 2006;21:72-8.
8. Anderson EL, Howel LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015 Oct 29;10(10):e0140908. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512983/>
9. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 947; doi:10.3390/ijms17060947. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926480/>
10. Saverymattu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J* 1986;292:13-5 *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6512):13-5.
11. Stauer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, Eilenberg M, Prager G, Stadlbauer V *et al.* Evaluation and comparison of six non invasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1113-23.
12. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, *et al.* Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003;11:1072-7.
13. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, *et al.* Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23.
14. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. The usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005;28:51-7.
15. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, *et al.* Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatrics.* 2017;17:113. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446162/>
16. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115(4):e500-3. Available at <https://pediatrics.aappublications.org/content/115/4/e500.1> ong
17. Jain V, Jana M, Upadhyay B, Ahmad N, Jain O, Upadhyay AD, *et al.* Prevalence, clinical and biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. *Indian J Med Res* 2018;148:291-301
18. Aksoy GK, Artan R, Aksoy C, Özdem S, Atalay A, Yılmaz A. Role of soluble adiponectin receptor 2 in non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(5):470-8.
19. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Non alcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899-905.
20. Sanyal AJ. Mechanism of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(1):46-53.



Original Article

Hipertensi pada Pasien Kanker Kolorektal Metastatik dengan Terapi Bevacizumab di RSUP Dr. Kariadi

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Imaniar Noor Faridah², Indra Pradipta³

^{1,3}Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.502>

Diajukan: 28 Agustus 2019
Diterima: 18 Februari 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:
Bayu Prio Septiantoro
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
bayupharm.d@gmail.com

Latar belakang : Kanker kolorektal saat ini sudah menjadi penyebab utama ketiga kematian akibat kanker di dunia, penyakit ini membutuhkan terapi yang progresif dimana salah satu terapinya adalah bevacizumab. Namun diketahui bevacizumab dapat menimbulkan hipertensi pada sebagian pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui onset terjadinya hipertensi akibat bevacizumab dengan rejimen kemoterapi apa yang digunakan.

Metode : Penelitian ini merupakan sebuah tinjauan deskriptif retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria inklusi terdiri dari pasien kanker kolorektal metastatik yang berusia ≥ 18 tahun dengan hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 setelah diberikan terapi bevacizumab 5 mg/kg berat badan di RSUP Dr. Kariadi. Pengambilan data dalam 1 tahun (bulan April 2018 hingga April 2019) melalui peninjauan dari rekam medis, laporan penggunaan obat bevacizumab dan laporan penggunaan obat kardiovaskuler instalasi farmasi. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 yang muncul setelah ≥ 4 kali waktu paruh bevacizumab ($t_{1/2} = 20$ hari) dari kemoterapi yang terakhir.

Hasil : Total 95 pasien sesuai kriteria, sebanyak 24 pasien (25,26%) teridentifikasi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0. Dengan 20 pasien (83,33%) pasien mendapatkan kemoterapi rejimen FOLFOX4, sedangkan sisanya (16,66%) dengan rejimen *de Gramont*. Hipertensi ini muncul sebagian besar pada siklus III, diikuti siklus ke II, ke I dan ke VI. Tidak satu pun pasien dengan kombinasi FOLFIRI yang terdeteksi mengalami hipertensi ini.

Simpulan : Penelitian ini menunjukkan onset munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 paling banyak adalah pada siklus awal terapi yaitu I–III dan dengan rejimen kombinasi FOLFOX4 + bevacizumab.

Kata kunci : Kanker kolorektal, bevacizumab, hipertensi

Hypertension in metastatic colorectal cancer with bevacizumab therapy in Dr. Kariadi General Hospital Center

Abstract

Background : Colorectal cancer nowadays is the third leading cause of cancer deaths in the world, this disease requires progressive therapy where one of the treatments is bevacizumab. But it is known that bevacizumab can cause hypertension in some patients. This study aims to determine the onset of the hypertension with chemotherapy regimen used.

Methods : This research is a retrospective descriptive review conducted at Dr. Kariadi General Hospital, Semarang. Inclusion criteria consisted of metastatic colorectal cancer patients aged ≥ 18 years old with hypertension level ≥ 2 based on NCI CTCAE version 5.0 after being given bevacizumab therapy dose 5 mg/kg body weight. Retrieval of data in 1 year (April 2018 to April 2019) through a review of medical records, reports on the use of bevacizumab drugs and reports on the use of cardiovascular drugs in Department of Pharmacy. The exclusion criteria in this study were hypertension level on NCI CTCAE version 5.0 which appeared after 4 times the half-life of bevacizumab ($t_{1/2} = 20$ days) from the last chemotherapy.

Results : Total 95 patients according to the criteria, 24 patients (25.26%) were identified as having hypertension level ≥ 2 based on NCI CTCAE version 5.0. With 20 patients (83.33%) patients received FOLFOX4 regimen, while the rest (16.66%) with de Gramont regimen. This hypertension occurs mostly in cycle III, followed by cycle II, to I and to VI. None of the patients with a combination of FOLFIRI.

Conclusion : This research shows that the onset of hypertension level ≥ 2 NCI CTCAE version 5.0 mostly in the initial cycle of therapy (I-III) with the FOLFOX4 + bevacizumab combination regimen.

Keywords : Colorectal cancer, bevacizumab, hypertension

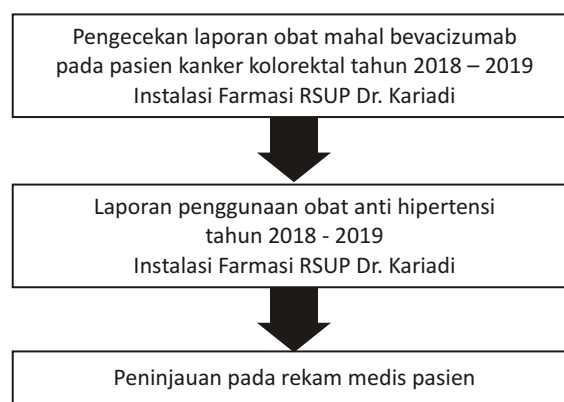
PENDAHULUAN

Kanker kolorektal kini menjadi penyebab ketiga kematian akibat kanker di dunia, dan insidensinya terus meningkat di negara-negara berkembang. Pada tahun 2018, hampir 2 juta diagnosis dan 1 juta kematian diperkirakan karena kanker ini.¹ Bevacizumab, sebuah antibodi monoklonal yang bekerja pada VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) mempunyai peran yang sangat penting pada terapi kanker kolorektal metastatik.² VEGF sendiri merupakan faktor pertumbuhan proangiogenik kuat yang merangsang proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel dan merupakan salah satu protein penting yang diekspresikan oleh sel tumor.^{3,4} Penambahan bevacizumab dosis 5 mg/kg berat badan pada kemoterapi untuk kanker kolorektal menunjukkan tingkat respon yang lebih baik, memperlama progresivitas penyakit, dan waktu kelangsungan hidup rata-rata yang lebih lama.⁵

Bevacizumab telah terbukti dapat mencetuskan hipertensi, yang bahkan mencapai 56% pasien.⁶ Munculnya hipertensi ini mungkin juga dapat digunakan untuk memprediksi luaran terapi.⁷ Namun onset munculnya hipertensi ini belum terdokumentasi dengan baik.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kombinasi bevacizumab dengan rejimen kemoterapi yang digunakan terhadap terjadinya hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5* serta siklus mulai munculnya hipertensi tersebut.⁹

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah tinjauan restrospektif dengan penyajian data secara deskriptif. Kriteria inklusi yaitu pasien kanker kolorektal metastatik yang berusia ≥ 18 tahun dengan hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version 5.0* setelah diberikan terapi bevacizumab



Gambar 1. Teknik pengambilan data

di RSUP Dr. Kariadi dalam 1 tahun (April 2018 hingga April 2019). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 yang muncul setelah ≥ 4 kali waktu paruh bevacizumab terakhir ($t_{1/2} = 20$ hari). Pengambilan data dilakukan dengan peninjauan rekam medis, laporan penggunaan obat mahal bevacizumab dari instalasi farmasi RSUP Dr. Kariadi, dan laporan penggunaan obat-obat anti hipertensi tahun 2018–2019.

HASIL

Sebanyak 114 pasien kanker kolorektal metastatik mendapatkan terapi kombinasi bevacizumab dari awal tahun 2018–2019, dengan 95 pasien yang memenuhi kriteria, sebanyak 24 pasien (25,26%) teridentifikasi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0. Dua puluh pasien (83,33%) pasien mendapatkan kemoterapi rejimen FOLFOX4 (Oksaliplatin 85 mg/m² + 5-FU 400mg/m², 600mg/m² + Leukovorin 200mg/m²) sedangkan sisanya (16,66%)

dengan rejimen *de Gramont* (5-FU 400mg/m², 600mg/m² + Leukovorin 200mg/m²). Tabel 1 menunjukkan jumlah total pasien yang menerima kemoterapi dengan kombinasi bevacizumab.

Hipertensi ini muncul sebagian besar pada siklus III (33,33%), diikuti siklus ke II (20,83%), ke I (20,83%), dan siklus ke VI (12,5%), sisanya yaitu siklus IX, XI, dan XII (4,66%). Tidak ada yang muncul pada siklus selain siklus-siklus yang disebutkan di atas dan tidak ada yang muncul pada kombinasi rejimen FOLFIRI (Irinotekan 180mg/m² + Leukovorin 400mg/m² + 5-FU 400mg/m², 2400mg/m²). Distribusi munculnya hipertensi tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

PEMBAHASAN

Banyak obat telah terbukti berhubungan dengan munculnya hipertensi, misalnya agen simpatomimetik seperti pseudoefedrin, efedrin, pseudoefedrin, obat anti inflamasi non kortikosteroid (NSAID), kortikosteroid, stimultan sistem saraf pusat, imunosupresan dan lain-

TABEL 1

Jumlah pasien menjalani kemoterapi kombinasi dengan bevacizumab yang mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0

Rejimen Kemoterapi	Jumlah Pasien	Hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE <i>version</i> 5.0	Prosentase
FOLFOX4	78	20	83,33%
FOLFIRI	4	0	0%
De Gramont	13	4	16,67%
Total	95	24	100%

FOLFOX4 : Oksaliplatin 85 mg/m² + 5-FU 400 mg/m², 600 mg/m² + Leukovorin 200 mg/m², FOLFIRI: Irinotekan 180 mg/m² + Leukovorin 400 mg/m² + 5-FU 400 mg/m², 2400 mg/m², De Grammont: 5-FU 400 mg/m², 600 mg/m² + Leukovorin 200 mg/m²

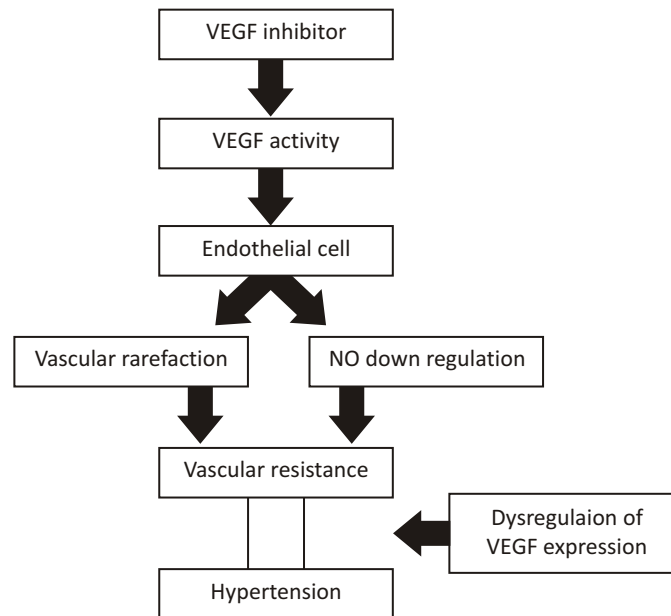
TABEL 2

Distribusi munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 berdasarkan siklus kemoterapi

	Siklus	Jumlah	Prosentase
FOLFOX4	1	4	16,67%
	2	5	20,83%
	3	6	25%
	6	3	12,5%
	9	1	4,17%
	12	1	4,17%
	Total	20	83,33%
De Gramont	1	1	4,17%
	3	2	8,33%
	11	1	4,17%
	Total	4	16,67%

TABEL 3
Tingkatan hipertensi berdasarkan NCI CTCAE version 5.0⁹

Tingkat 1	Tekanan darah sistolik 120–139 mmHg atau diastolik 80–90 mmHg
Tingkat 2	Tekanan darah sistolik 140–159 mmHg atau diastolik 90–99 mmHg. Jika sebelumnya tekanan darah sudah tinggi, terdapat peningkatan berulang atau persisten ≥ 24 jam dan diperlukan perubahan intervensi medis. Peningkatan tersebut sebesar >20 mmHg (diastolik) atau tekanan darah menjadi $>140/90$ mmHg. Diperlukan pengobatan monoterapi.
Tingkat 3	Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 100 mmHg. Diperlukan intervensi medis, lebih dari satu obat atau pengobatan yang lebih intensif daripada yang sebelumnya digunakan.
Tingkat 4	Hipertensi mengancam jiwa (misalnya hipertensi maligna, <i>transient or permanent neurologic deficit</i> , krisis hipertensi). Diperlukan intervensi tingkat urgensi.
Tingkat 5	Kematian



Gambar 2. Mekanisme obat anti-VEGF dalam menyebabkan hipertensi.
VEGF; *vascular endothelial growth factor*, NO; nitric oxide¹⁶

lain.¹⁰ Hipertensi sendiri merupakan efek samping yang sering muncul pada terapi bevacizumab. Bahkan munculnya hipertensi ini mungkin dapat digunakan untuk menilai luaran terapi, dimana adanya hipertensi dalam 3 bulan setelah dimulai terapi dapat meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS).⁶

National Cancer Institute (NCI) mengeluarkan *tools* yang dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan (*severity*) efek samping sebuah obat. Efek samping hipertensi sendiri berdasarkan NCI terdapat 5 tingkatan, dapat dilihat pada Tabel 3.

Patogenesis hipertensi yang diinduksi oleh penghambat sinyal VEGF ini masih belum jelas, dilaporkan bahwa gangguan angiogenesis atau disfungsi

endotel yang mungkin bertanggungjawab.^{11,21} Pada tumor padat, VEGF sebagian besar diproduksi oleh sel-sel kanker, ia akan berikatan dengan VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2, dan reseptor neuropilin (NRP1 dan NRP2).^{12,13} Namun VEGFR2 lah yang paling bertanggungjawab untuk sebagian besar efek angiogenik ini.^{12,14} Sebuah penelitian terhadap tikus telah membuktikan bahwa terdapat penurunan dari ekspresi NOS (*nitric oxide synthase*) pada ginjal tikus yang diberikan anti-VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*). Hal ini menunjukkan bahwa penghambatan kronis pemberian sinyal pada VEGFR2 dapat mengurangi sintesis NO di ginjal dan mungkin di jaringan lain juga, sehingga menyebabkan hipertensi.¹⁵ Bevacizumab sendiri mampu mengikat VEGF serum hingga $>97\%$.³

Beberapa penelitian telah menunjukkan sebanyak 11–16% pasien membutuhkan pengobatan untuk hipertensinya saat diberikan terapi dengan bevacizumab.^{17–19} Pada penelitian ini bahkan muncul dengan frekuensi yang lebih tinggi yaitu 25,26%. Penelitian ini juga menunjukkan frekuensi tertinggi untuk munculnya hipertensi ini adalah pada awal siklus kemoterapi (siklus I–III). Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap 45 pasien kanker kolorektal metastatik hepar dimana sebanyak 75% pasien mengalami hipertensi dengan onset pada siklus I–III.⁸ Tidak satu pun pasien dengan kombinasi FOLFIRI yang terdeteksi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 dalam penelitian ini. Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah pasien yang menjalani kemoterapi kombinasi dengan FOLFIRI hanya sedikit (4,21%). Meskipun begitu, penelitian retrospektif di Jepang dengan pengumpulan data tahun 2005–2009 menunjukkan frekuensi peningkatan tekanan darah yang lebih banyak terjadi juga pada pasien dengan rejimen kombinasi FOLFOX (17,1%) dibandingkan dengan FOLFIRI (14,3%).²⁰

SIMPULAN

Munculnya hipertensi pada terapi bevacizumab telah dikaitkan dengan luaran terapi yang lebih baik. Penelitian ini menunjukkan onset munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 paling banyak adalah pada siklus awal terapi yaitu I–III dan dengan rejimen kombinasi FOLFOX4 + bevacizumab.

DAFTAR PUSTAKA

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Rev* [Internet]. 2019 [cited 2019 March 19]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330211370_Epidemiology_of_colorectal_cancer_incidence_mortality_survival_and_risk_factors DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. *Targ Oncol*. 2017;12:599–610.
- Kazazi HF, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819–825.
- Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest*. 2006;116:2610–2621.
- Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *The Oncologist*. 2004;9:11–18.
- Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *BJC*. 2011;104:599–604.
- Chen C, Sun P, Ye S, Weng H, Dai Q. Hypertension as a predictive biomarker for efficacy of bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *JBUN*. 2014;19(4):933–940.
- Dewdney A, Cunningham D, Barbachano Y, Chau I. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *BJC*. 2012;106:1718–1721.
- National Cancer Institute: CTEP [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Health; 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0; [published 2017 November 27, cited 2019 March 28]; Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
- Darrell H, Melissa L. Drug-Induced Hypertension. *US Pharm* [Internet]. 2008 [cited 2019 April 01]; 33(9): HS11–HS20. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-induced-hypertension>.
- Dionisio de Sousa JJ, Ferreira J, Rodrigues J, et al. Association between bevacizumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2016 [cited 2019 March 20]; 1: e000045. Available from: <https://esmoopen.bmj.com/content/1/3/e000045> DOI:10.1136/esmoopen-2016-000045.
- Adamcic U, Skowronski K, Peters C, Morrison J, Coomber BL. The Effect of Bevacizumab on Human Malignant Melanoma Cells with Functional VEGF/VEGFR2 Autocrine and Intracrine Signaling Loops. *Neoplasia*. 2012;14(7):612–623.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13:9–22.
- Zachazry I, Glick G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*. 2001;49:568–581.
- Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* [Internet]. 2009 [cited 2019 April 08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22746822/pdf/nihms139517.pdf> DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129973.NIH.
- Leon-Mateos L, Mosquera J, Anton Aparicio L. Treatment of sunitinib-induced hypertension in solid tumor by nitric oxide donors. *Redox Biol*. 2015;4:21–425.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788–1795.
- Nakaya A, Kurata T, Yokoi T, Iwamoto S, Torii Y, Katashiba Y, et al. Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer. *Cancer Med*. 2016;5(7):1381–1387.
- Yang JCL, Haworth RM, Sherry P, Hwu DJ, Schwartztruber SL, Topalian, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427–434.
- Ohtani T, Hata E, Wakushima B, Moriki K, Iwai C, Sasaki N et al. Blood Pressure Elevation in Patients Undergoing FOLFOX / FOLFIRI Therapy. *J-STAGE* [Internet]. 2011 [cited 2019 April 09]. Vol.32-Vol.37 No.4. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs/37/6/37_327/_article/-char/en.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–19.



Original Article

Hubungan Kadar Kreatinin Serum dengan Kadar Mineral pada Pasien *Chronic Kidney Disease*

Diah Ayu Kusuma¹, Indranila Kustarini Samsuria²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.510>

Diajukan: 26 Agustus 2019
Diterima: 18 September 2019

Afiliasi Penulis:
KSM Patologi Klinik
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:
Diah Ayu Kusuma
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dr.diahayu@gmail.com

Latar belakang : *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan gangguan fungsi ginjal yang irreversible, yaitu kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit dan juga mineral. Sebagian besar proses metabolisme memerlukan dan dipengaruhi oleh elektrolit. Konsentrasi elektrolit mineral yang tidak normal dapat menyebabkan banyak gangguan. Saat fungsi ginjal semakin memburuk menjadi Stadium CKD 4 dan 5, ekskresinya cenderung berkurang dan tidak dapat dikompensasi. Tujuan penelitian ini adalah melihat pengaruh CKD pada mineral yaitu magnesium dan calcium.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian observasional retrospektif dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*) dengan melihat rekam medik pada senter tunggal di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2018 untuk kemudian dilihat hubungan pengaruh kadar kreatinin serum dengan magnesium dan calcium pada pasien CKD dengan terapi hemodialisis.

Hasil : Terdapat hubungan signifikan positif lemah antara kreatinin serum dengan magnesium ($p=0,032$, $r=0,327$). Tidak terdapat hubungan antara kreatinin serum dengan kadar kalsium.

Simpulan : Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kreatinin serum dengan magnesium pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan terapi hemodialisis.

Kata Kunci : Kreatinin, mineral, magnesium *Chronic Kidney Disease*, hemodialisis

Correlation of serum creatinin levels with mineral levels in chronic kidney disease patients

Abstract

Background : *Chronic Kidney Disease* (CKD) is an irreversible kidney function disorder, which is the body's ability to fail to maintain metabolism and balance fluid and electrolytes and minerals. Most metabolic processes require and are influenced by electrolytes. Abnormal mineral electrolyte concentrations can cause many disturbances. When kidney function getting worse to stages CKD 4 and 5, the excretion tends to decrease and cannot be compensated. The purpose of this study is to look at the effect of CKD on minerals namely magnesium and calcium.

Methods : This study was a retrospective observational study with a cross sectional approach by looking at medical records at RSUP Dr. Kariadi Semarang during the period of 1 January 2017 – 31 December 2018 to see the correlation of influence of serum creatinine levels with magnesium and calcium in CKD patients with hemodialysis therapy.

Results : There was a significantly weak positive correlation between serum creatinine and magnesium ($p = 0.032, r = 0.327$). There is no correlation between serum creatinine and calcium levels.

Conclusion : The results of the study it can be concluded that there is a statistically significant correlation between serum creatinine levels with magnesium in *Chronic Kidney Disease* (CKD) patients with hemodialysis therapy.

Keywords : Creatinine, minerals, magnesium *Chronic Kidney Disease*, hemodialysis

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik (GGK) atau CKD (*Chronic Kidney Disease*) merupakan permasalahan kesehatan diseluruh dunia. Terjadi peningkatan insidensi dan prevalensi penyakit ginjal dengan biaya pengobatan yang tinggi di Amerika Serikat.¹

Insiden penyakit gagal ginjal kronik dilaporkan bervariasi yaitu sekitar 20% di Jepang dan di Amerika Serikat, 6,4% sampai 9,8% di Taiwan, 2,6% sampai 13,5% di Cina, 17,7% di Singapura, dan 1,6% sampai 9,1% di Thailand. Survei komunitas yang dilakukan oleh perhimpunan Nefrologi Indonesia menunjukkan 12,5% populasi sudah mengalami penurunan fungsi ginjal.²

CKD adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan penurunan fungsi ginjal secara progresif dengan LFG <60 ml/menit selama >3 bulan, disertai akumulasi produk pembuangan metabolisme protein di dalam darah, abnormalitas cairan, elektrolit dan anemia.¹ Proses metabolisme memerlukan dan dipengaruhi oleh mineral baik makro mineral maupun mikro mineral. Konsentrasi mineral yang tidak normal dapat menyebabkan banyak gangguan.³⁻⁶

Kalsium sangat penting karena merupakan mineral terbanyak dalam tubuh, dan juga magnesium dan diperlukan pada sebagian besar proses biologis. Kadar kalsium dan magnesium tubuh dipengaruhi oleh berbagai gangguan ginjal, salah satunya penyakit ginjal kronik. Perubahan kedua mineral ini terlihat pada CKD dan ESRD.⁷

Tujuan dari penelitian ini adalah melihat apakah terdapat pengaruh antara kadar kreatinin serum dengan perubahan mineral (calcium, magnesium) pada pasien CKD.

METODE

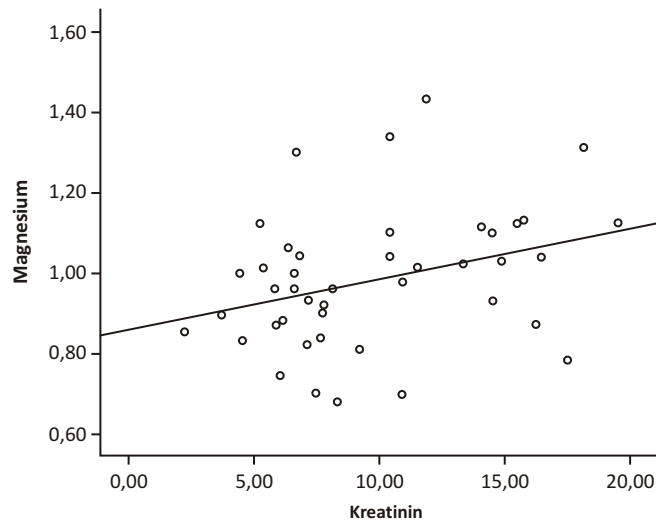
Penelitian ini adalah penelitian observasional retrospektif dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan selama bulan Desember 2018 sampai Januari 2019 di Laboratorium RSUP Dr. Kariadi

TABEL 1
Deskriptif data

Variabel	F	%	Mean ± SD	Median (Min – Maks)
Usia			54,44 ± 10,49	57 (17 – 68)
Jenis kelamin				
Laki-laki	26	60,5		
Perempuan	17	39,5		
Kreatinin			9,72 ± 4,44	8,08 (2,19 – 19,45)
Magnesium			0,98 ± 0,17	0,98 (0,68 – 1,43)
Calcium			2,20 ± 0,36	2,14 (1,4 – 3,3)

TABEL 2
Hasil uji korelasi Spearman's

Variabel	Kreatinin		Keterangan
	p	r	
Magnesium	0,032	0,327	Signifikan, positif, lemah
Calcium	0,146	0,225	Tidak signifikan



Gambar 1. Diagram hubungan kreatinin serum dengan kadar magnesium

Semarang. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2018. Deskriptif data dapat dilihat pada Tabel 1.

Populasi sampel yang dimasukkan kedalam penelitian adalah pasien dengan diagnosa CKD yang diperiksa mineral (magnesium, calcium) sebelum dilakukan hemodialisa.

Data diolah menggunakan program komputer SPSS Statistic IBM Ver.23. Dilakukan uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk* karena besar sampel masing-masing kelompok kurang dari 50. Data yang terdistribusi normal dianalisis uji parametrik menggunakan uji beda *t* tidak berpasangan. Data yang terdistribusi tidak normal setelah dilakukan transformasi atau syarat uji *t* tidak berpasangan tidak terpenuhi dianalisis dengan uji *Saphiro-Wilks*. Uji statistik dianggap bermakna jika $p < 0,05$. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1.

HASIL

Besar sampel yang didapat sejumlah 43 pada pasien CKD berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kreatinin dengan magnesium ($p=0,032$). Sedangkan untuk parameter kreatinin terhadap calcium tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Penyerapan magnesium oleh usus dan ekskresi oleh ginjal diatur untuk menjaga magnesium dalam keadaan seimbang.⁸ Penyerapan magnesium terutama di usus halus sesuai dengan intake makanan. Dalam kondisi

normal 30–50% magnesium yang tertelan akan diserap. Namun penyerapan fraksi magnesium naik menjadi 80% jika asupannya rendah dan turun 25% saat asupan magnesium tinggi.^{9,10}

Ginjal memiliki peran penting dalam homeostasis magnesium, regulasi ekskresi magnesium ditentukan oleh filtrasi dan reabsorpsi ginjal. Pada individu dengan fungsi ginjal normal, 74–100 mmol magnesium (95%) difiltrasi setiap hari^{8,11,12} dan 5% diekskresikan di urin.¹⁰ Saat fungsi ginjal semakin memburuk menjadi Stadium CKD 4 dan 5, ekskresi kuantitatif magnesium cenderung berkurang dan tidak dapat dikompensasi lebih lama oleh peningkatan ekskresi fraksi magnesium.¹² Ini menjadi pertama tampak jelas saat bersihan kreatinin turun < 30 mL/mnt dan khususnya < 1015 mL/menit.^{13,14} Demikian, hipermagnesemia yang jelas sering terjadi pada pasien dengan bersihan kreatinin < 10 mL mnt.¹³ Dengan demikian, pasien gagal ginjal mungkin lebih rentan untuk perubahan asupan magnesium melalui diet atau melalui obat-obatan (mis. antasida atau pengikat fosfat) dan / atau penggunaannya diuretik.^{10,15,16} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang kami lakukan, bahwa pada pasien-pasien CKD dengan hemodialisa (*stage 4–5*) mempunyai nilai magnesium yang cenderung tinggi, dengan nilai rujukan laboratorium 0,74–0,99 mmol/L.

Konsentrasi total dan magnesium terionisasi sering sedikit lebih tinggi di atas normal rentang pada pasien dengan HD dan PD dan telah terbukti tergantung pada residual fungsi ginjal,¹⁷ pada asupan farmakologis atau makanan dan pada eliminasi dialitik (sesuai ulasan oleh Heaton dan Parsons;¹⁸ lihat juga Hutchison dan Wilkie¹⁹ dan Jahnen–Dechent dan Ketteler.²⁰

Hypermagnesemia (Mg serum $> 1,02$ mmol/l) sering terjadi pada populasi dialisis. Saha *et al.*²¹ menemukan bahwa Mg serum total dan terionisasi secara signifikan lebih tinggi pada pasien hemodialisis

dibandingkan dengan subyek kontrol. Efek dari peningkatan Mg dapat berupa gangguan system saraf, kelemahan otot, detak jantung tidak teratur, hipotensi bahkan diare.²² Pada pasien uremik yang sedang dilakukan hemodialisis, konsentrasi Mg serum paralel dengan kadar Mg dialisat, Mg dengan mudah melintasi membran dialisis dimana gerakannya ditentukan oleh gradien antara konsentrasi Mg difusi dalam darah dan kadar Mg dalam dialisat. Pada pasien yang didialisis dengan Mg dialisat standar (0,75 mmol/l), konsentrasi rata-rata serum Mg adalah 1,15 mmol/l; 68% subyek memiliki hipertermagnesemia.²³ Ini tidak mengejutkan karena tingkat dialisat 0,75 mmol/ml melebihi tingkat Mg normal yang dapat difusi dalam darah. Beberapa penulis telah melaporkan bahwa pengurangan dialisat Mg menghasilkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi serum Mg pada awal bulan pertama.²⁴⁻²⁶ Sebaliknya, dalam penelitian lain, mengubah dialisat Mg dari 0,75 menjadi 1,5 mmol/l, konsentrasi rata-rata serum Mg meningkat dari 1,25 menjadi 1,7 mmol/l.²⁷ Data ini menunjukkan bahwa dialisat Mg memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis magnesium pada pasien penyakit ginjal stadium akhir yang diobati dengan hemodialisis.²⁸

Dua penelitian terbaru melaporkan hasil yang bertentangan, Schwarz *et al.*²⁹ tidak menemukan hubungan antara kalsium dan perkembangan CKD pada pasien CKD stadium 1-5, Lim *et al.*³⁰ melaporkan kalsium serum rendah dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat pada kelompok yang dikumpulkan dari pasien CKD stadium 3-4. Secara intuitif, itu diharapkan bahwa konsentrasi kalsium serum yang tinggi berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal yang cepat, karena tingginya produk kalsium-fosfor dalam pembuluh darah yang menyebabkan kalsifikasi vaskuler.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kreatinin pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan kadar magnesium serum, dan tidak ditemukan hubungan bermakna dengan kadar kalsium serum.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat dengan lebih jelas pengaruh CKD terhadap magnesium, terutama diperlukan penelitian pengaruh hemodialisis terhadap peningkatan kadar magnesium serum dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, *et al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10):2758-65
2. Susalit E. Diagnosis dini penyakit ginjal kronik. Jakarta:

- RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo. 2009.
3. Lesley A, *et al.* KDOQI US Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012; 63(5):713-35.
4. Sacher R.A. dan Mcpherson R.A. 'Pengaturan Asam-Basa dan Elektrolit' pada: Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium, edisi kedua, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2002, hh.320-340.
5. Matfin G. and Porth C.M, 'Disorders of Fluid and Electrolyte Balance' In: Pathophysiology Concepts of Altered Health States, 8th Edition, McGraw Hill Companies USA, 2009, pp. 761-803.
6. Scott M.G., LeGrys, V.A. and Klutts J, 'Electrochemistry and Chemical Sensors and Electrolytes and Blood Gases' In: Tietz Text Book of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th Ed. Vol.1, Elsevier Saunders Inc., Philadelphia, 2006, pp. 93-1014.
7. Frenkel WN, *et al.*: The association between serum sodium levels at time of admission and mortality and morbidity in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 2227-2228.
8. de Baaij JHF, Joost GJ *et al.* Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012; 5 (Suppl 1): i15-i24
9. Graham L, Caesar J, Burgen A. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁺ in man. *Metabolism* 1960; 9: 646-659
10. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22:37-44
11. Massry SG, Seelig MS. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 1977; 7: 147-153
12. Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol Rev* 1977; 29: 273-300
13. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124: 302-311
14. Massry SG. Magnesium homeostasis in patients with renal failure. *Contrib Nephrol* 1984; 38: 175-184
15. Schelling JR. Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 2000; 53:61-65
16. Zaman F, Abreo K. Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency. *South Med J* 2003; 96: 102-103
17. Saha HH, Harmoinen AP, Pasternack AI. Measurement of serum ionized magnesium in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1997; 17: 347-352
18. Heaton F, Parsons F. The metabolic effect of high magnesium intake. *Clin Sci* 1961; 21: 273-284
19. Hutchison A, Wilkie M. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2012; 5 (Suppl 1): i62-i70
20. Huijgen HJ, van Ingen HE, Kok WT, Sanders GT. Magnesium fractions in serum of healthy individuals and CAPD patients, measured by an ion-selective electrode and ultrafiltration. *Clin Biochem* 1996; 29: 261-266
21. Saha H, Harmoinen A, Pietila K, Morsky P, Pasternack A. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 46:326-331
22. Wyskida K, Witkovicz J, Chudek J, Wiecek A. Daily magnesium intake and hypermagnesemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22:19.
23. Navarro J, Mora C, Macias A, Garcia A J: Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19:455-461
24. Gonella M, Moriconi L, Betti G, Bonaguidi F, Buzzigoli G,

- Bartolini V, Mariani G: Serum levels of PTH, Mg, Ca, inorganic phosphorus and alkalinephosphatase in uremic patients on differentMg dialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1980; 17:362-366
25. Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. Nephron 1984; 37:25-29
 26. Kancir CB, Wanscher M: Effect of magnesium gradient concentration between plasma and dialysate on magnesium variations induced by hemodialysis. Magnesium 1989; 89:132-136
 27. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, Cameron AD: Influence of Mg on the secretion and action of parathyroid hormone. J Endocrinol Invest 1979; 2:267-270
 28. Vaporean ML, Van Stone JC: Dialysate magnesium. Semin Dial 1993; 6:46-51
 29. Schwarz, S., Trivedi, B. K., Kalantar-Zadeh, K. & Kovesdy, C. P. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1, 825-831
 30. Lim, L. M. *et al.* Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3-4 patients. BMC Nephrol. 2014; 15, 183



Original Article

Pengaruh Terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT) Terhadap Penurunan Tingkat Depresi Pada Pasien Kanker Serviks

Sugih Wijayati, Suci Abrelia Fitriyanti, Arwani

Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.511>

Diajukan: 17 Oktober 2019
Diterima: 05 November 2020

Afiliasi Penulis:
Jurusan Keperawatan
Poltekkes Kemenkes Semarang

Korespondensi Penulis:
Sugih Wijayati
Jl. Tirta Agung, Pedalangan,
Kec. Banyumanik, Kota Semarang,
Jawa Tengah 50268,
Indonesia

E-mail:
sugihwijayasam@gmail.com

Latar belakang : Reaksi psikologis yang dapat muncul setelah pasien didiagnosis kanker serviks pada umumnya merasa shock mental, takut, tidak bisa menerima kenyataan, sampai pada keadaan depresi. Depresi berdampak pada gangguan mood yang dikarakteristikan dengan kesedihan yang intens, berlangsung dalam waktu lama, dan mengganggu kehidupan normal. Kondisi ini terjadi pada pasien kanker servix. Salah satu terapi komplementer yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat depresi pada pasien kanker servix yaitu terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT). Salah satu dampak depresi yang akan muncul adalah lemahnya kondisi fisik yang akan menghambat proses pengobatan dan mendukung sel kanker servix semakin berkembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi SEFT terhadap tingkat depresi pada pasien kanker serviks di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Metode : Jenis penelitian ini adalah penelitian pra eksperimental dengan desain penelitian *pre and post-test without control group*. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 33 responden dengan teknik *consecutive sampling*. Uji analisis data dengan uji *Wilcoxon test*.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan penurunan skor depresi dari 28 (depresi sedang) menjadi 20 (depresi klinis) setelah dilakukan SEFT dan perubahan skor depresi secara statistik bermakna ($p=0,000$).

Simpulan : Ada penurunan terapi SEFT terhadap tingkat depresi pada pasien kanker serviks.

Kata kunci : depresi , SEFT, kanker serviks

The effect of *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT) therapy on decreased depression level among cervical cancer patients

Abstract

Background : Psychological reactions commonly occur among cervical cancer patients are mental alteration, fear, denial and depression. Depression is a mood disorder characterized by prolonged sorrow, which can disrupt normal life. The SEFT therapy is an effective complementary therapy to reduce depression level. This study aims to examine the effect of SEFT therapy on depression among cervical cancer patients at Dr. Moewardi Surakarta General Hospital.

Methods : A pre – experimental study using pre and post–test without control group design was applied to 33 respondents recruited by consecutive sampling method. The data were analyzed using the Wilcoxon test.

Results : The depression score was decreased from 28 (moderate depression) to 20 (clinical depression) after intervention, which is statistically significant ($p=0.000$).

Conclusion : It is concluded that there is positive effect of SEFT therapy on depression level among cervical cancer patients.

Keywords : depression, SEFT. Cervical Cancer

PENDAHULUAN

Kanker merupakan masalah kesehatan global yang mengancam jiwa, hal ini dilihat dari banyaknya laporan bahwa penyakit kanker cenderung menjadi salah satu penyebab utama kematian pada usia produktif.¹ Salah satu jenis kanker yang berbahaya adalah kanker serviks.¹ *Incidence Rate* kanker serviks mencapai 6,7 kasus tiap 100.000 penduduk per tahun.¹ Angka kematian pada kasus kanker serviks pada tahun 2016 diperkirakan 4120 kasus, meningkat 1,1% per tahun.¹ Reaksi psikologis yang dapat muncul setelah pasien didiagnosis kanker serviks pada umumnya merasa shock mental, takut, tidak bisa menerima kenyataan, sampai pada keadaan depresi.² Depresi adalah gangguan mood yang dikarakteristikan dengan kesedihan yang intens, berlangsung dalam waktu lama, dan mengganggu kehidupan normal.⁴ Depresi memang berdampak pada gangguan mood yang dikarakteristikan dengan kesedihan yang intens, berlangsung dalam waktu lama, dan mengganggu kehidupan normal. Kondisi depresi ini jika tidak segera ditangani dapat memperberat kondisi fisik dan psikologis pasien. Salah satu dampak depresi yang akan muncul adalah lemahnya kondisi fisik yang akan menghambat proses pengobatan dan mendukung sel kanker servix semakin berkembang. Kondisi ini terjadi pada pasien kanker servix. Salah satu terapi komplementer yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat depresi pada pasien kanker servix yaitu terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT).⁴ Penyebab depresi adalah neurotransmitter yang terkait dengan patologi depresi yaitu serotonin dan epineprin. Penurunan serotonin dapat mencetuskan depresi dan pada beberapa pasien bunuh diri memiliki serotonin yang rendah.⁵ Sebanyak 42% pasien yang telah mengidap kanker serviks dengan rata-rata waktu 3,1 tahun menunjukkan skor depresi menengah hingga berat.²

Salah satu dampak depresi yang akan muncul adalah lemahnya kondisi fisik yang akan menghambat proses pengobatan dan mendukung sel kanker semakin berkembang.²

Salah satu terapi komplementer yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat depresi yaitu terapi SEFT. SEFT merupakan teknik penggabungan dari sistem energi tubuh (*energy medicine*) dan terapi spiritual dengan menggunakan metode *tapping* pada beberapa titik tertentu pada tubuh.³ SEFT adalah gabungan antara *Spiritual Power* dengan *Energy Psychology*.⁶ Terapi SEFT terdapat *tapping*, yaitu ketukan ringan dengan dua ujung jari pada titik-titik tertentu di dalam tubuh kita. Titik-titik ini adalah titik-titik kunci dari “*The Major Energy Meridians*” yang jika kita ketuk beberapa kali akan berdampak pada ternetralisirnya gangguan emosi atau rasa sakit yang kita rasakan.⁶

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian pra eksperimental dengan rancangan rancangan *pretest-posttest design*. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 33 responden dengan syarat memenuhi kriteria inklusi yaitu: 1) Pasien kanker serviks yang menjalani kemoterapi lebih dari 2 kali, 2) Pasien kanker serviks yang mengalami depresi ringan hingga sedang, dan kriteria eksklusi yaitu pasien kanker serviks yang mengalami depresi dan mendapatkan obat anti depresan.

Dalam penelitian ini teknik memilih sampel yang digunakan adalah *non-probability sampling* yaitu teknik pengambilan sampel yang tidak memberikan peluang atau kesempatan yang sama bagi setiap unsur atau anggota populasi *purposive sampling* yaitu mengambil sampel yang sesuai dengan kriteria retriaksi sampel dari populasi tertentu yang paling mudah dijangkau atau

didapatkan. Peneliti menunggu di RSUD Dr. Moewardi, kemudian peneliti mengkaji pasien apakah masuk dalam kriteria retriaksi atau tidak, pasien yang masuk kriteria retriaksi dijadikan responden penelitian dan peneliti mencari sesuai dengan jumlah sampel yang telah ditentukan (*consecutive sampling*).²

HASIL

Karakteristik Responden

Karakteristik demografi responden pada penelitian ini terdiri dari umur, pendidikan, pekerjaan, dan stadium kanker yang diderita yang dapat dilihat pada tabel 1.

TABEL 1
Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden (n=33)

Kategori		Jumlah	Persentase (%)
Umur	- Dewasa awal (21–40 tahun)	9	27,3
	- Dewasa akhir (41–60 tahun)	22	66,7
	- Tua (> 60 tahun)	3	6,0
Pendidikan	- Tidak Sekolah	1	2,9
	- SD	13	37,1
	- SMP	12	39,3
	- SMA	7	20,7
Pekerjaan	- Petani	16	48,5
	- Pedagang	5	15,2
	- Swasta	7	21,2
	- IRT	5	15,1
Stadium	- Stadium 2a	1	3,0
	- Stadium 2b	3	9,0
	- Stadium 2c	2	6,1
	- Stadium 2d	2	6,1
	- Stadium 3a	13	39,4
	- Stadium 3b	12	36,4

TABEL 2
Skor depresi sebelum dan sesudah terapi SEFT di RSUD Dr. Moewardi Surakarta (n=33)

Pengukuran	N	Median	Min – Max
Pre	33	28	15 – 30
Post	33	20	13 – 25

TABEL 3
Perbedaan tingkat depresi responden sebelum dan sesudah terapi SEFT di RSUD Dr. Moewardi Surakarta (n=33)

Variabel	Pengukuran	Median	Selisih Median	Z tabel	p value
Depresi	Pre	28	8	5.032b	.000
	Post	20			

Skor depresi responden sebelum dan sesudah terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT) ditunjukkan pada Tabel 2.

Analisis perbedaan tingkat depresi responden sebelum dan sesudah terapi SEFT ditunjukkan pada Tabel 3.

PEMBAHASAN

Depresi Sebelum Terapi SEFT

Berdasarkan hasil analisis data diperoleh skor depresi menggunakan skala depresi *Beck Depression Index* sebelum dilakukan terapi SEFT sebesar 28 (depresi sedang). Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden dalam penelitian ini menderita depresi sedang.

Salah satu faktor biologi yaitu usia.² Pada penelitian mayoritas usia responden pada rentan 41–60 tahun (dewasa akhir). Pada rentan usia ini merupakan usia rentan depresi, usia berkorelasi dengan pengalaman, pengetahuan, pemahaman dan pandangan terhadap suatu penyakit atau kejadian sehingga akan mengungkapkan bahwa semakin bertambahnya usia manusia akan mengalami kemunduran fisik, mental serta sosial.² Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa semakin tinggi stadium yang diderita oleh penderita kanker, maka semakin tinggi pula tingkat depresi wanita tersebut, hal ini dikarenakan perasaan-perasaan mengenai kematian yang mulai timbul.⁷

Faktor psikososial ikut berperan penting dalam masalah depresi.⁸ Seseorang yang tidak bekerja dapat mengalami depresi dengan tidak mendapatkan penghasilan yang dapat mempengaruhi perilaku responden dalam menentukan pengobatan, biaya perawatan rumah sakit.⁸ Pendapatan biasanya berupa uang yang mempengaruhi seseorang dalam memenuhi kebutuhan akan kesehatan dimana tersedianya biaya untuk melakukan proses pengobatan seseorang.⁸ Pendapatan merupakan faktor yang paling menentukan kuantitas maupun kualitas kesehatan sehingga ada hubungan yang erat antara pendapatan dengan keadaan kesehatan seseorang.⁸

Pendidikan responden pada penelitian ini didominasi dengan tingkat pendidikan SD. Tingkat pendidikan (status sosial ekonomi secara umum) bukan merupakan penyebab efek biologis langsung untuk terjadinya penyakit, efek tersebut diperantarai oleh berbagai faktor risiko yang dapat mencetuskan terjadinya penyakit (contoh: status merokok, BMI, aktivitas fisik).³ Individu dengan pendidikan tinggi cenderung untuk melakukan tindakan pencegahan untuk mengantisipasi masalah yang akan dihadapi dan *copping* individu dalam menghadapi masalah semakin baik.³

Depresi Setelah Terapi *Spiritual Emotional Freedom Technique* (SEFT)

Berdasarkan hasil analisis data diperoleh skor depresi responden setelah diberi terapi SEFT sebesar 20 (depresi klinis). Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan atau terjadi penurunan skor depresi responden setelah diberikan terapi SEFT, dari depresi sedang ke depresi klinis. Perubahan tingkat/skor depresi pada penelitian ini dapat terjadi karena terapi SEFT.

Terapi SEFT mengandung unsur *do'a* yaitu bagian dari unsur spiritual yang merupakan pengakuan bahwa seseorang bergantung pada satu-satunya Tuhan yang menciptakan manusia dan segala isinya.⁹ Dengan pengakuan ini, timbul rasa nyaman dan aman dalam jiwa manusia, bahwa ada pendukung hidupnya yang amat dekat, yang tidak akan membuatnya sedih.⁹ Nilai ibadah sangat penting dalam mengurangi tekanan emosional sehingga berpengaruh pada penurunan tekanan darah, frekuensi pernafasan, kekuatan nadi, ketegangan, kecemasan dan depresi.⁹

Terapi SEFT memberi pengaruh positif terhadap aktifitas sistem saraf simpatis, dampak dari relaksasi tersebut pernafasan menjadi lebih lambat iramanya, nadi lambat, tekanan darah turun, menurunkan konsumsi oksigen otot jantung dan ketegangan otot.¹⁰ Respon relaksasi juga berpengaruh pada kondisi mental dan menurunkan ketegangan otot sehingga menimbulkan suasana yang nyaman, dapat menurunkan depresi.¹¹

Terapi SEFT juga mempunyai unsur *eye movement desentization repatterning* (EMDR) melalui *nine gamut procedure* (gerakan mata).⁹ Saat wawancara sebelum dilakukan EMDR didapatkan data bahwa responden mengalami ketegangan, gelisah dan nadi kuat. Responden diminta menggerakkan bola mata secara berlawanan dan searah jarum jam, bersenandung selama tiga detik dan berhitung dari satu hingga lima. Setelah dilakukan EMDR ketegangan, rasa gelisah dan denyut nadi responden mulai menurun. EMDR tersebut bertujuan untuk mengendalikan emosi.⁹ Pada teknik psikoterapi kontemporer, gerakan ini mempunyai fungsi, yaitu untuk merangsang bagian otak serta dapat menyeimbangkan antara otak kanan dan kiri.⁹

Pengaruh Terapi SEFT Terhadap Penurunan Tingkat Depresi pada Pasien Kanker Serviks

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai median skor depresi responden sebelum dilakukan terapi SEFT adalah 28 (depresi sedang), dan setelah dilakukan terapi SEFT adalah 20 (depresi klinis). Penurunan tersebut secara statistik bermakna ($p < 0,05$) sehingga disimpulkan bahwa terapi SEFT memiliki pengaruh terhadap penurunan tingkat depresi pada pasien kanker serviks.

SEFT adalah gabungan antara *Spiritual Power* dengan

Energy Psychology.¹² Hampir 90% isi SEFT adalah *Emotional Freedom Technique* (EFT), dalam hal ini yang dimaksud adalah titik-titik *acupoint*. Perlu diketahui teknik *energy psychology* yang memakai *tapping*, mulai dari TFT-nya Roger Callahan, EFT-nya Gary Craig, PET-nya Steve Walls dan David Lake menggunakan titik-titik *tapping* yang sama.¹²

Sejak 5000 tahun yang lalu titik-titik tersebut sudah digunakan oleh akupunktur, moxa dan akupresur dan sebagainya. Proses yang dilakukan dalam *tapping* itulah yang membedakan EFT, TFT, PET dengan SEFT.¹²

Tapping dengan dua ujung jari pada titik-titik tertentu di dalam tubuh kita. Titik-titik ini adalah titik-titik kunci dari "*The Major Energy Meridians*" yang jika kita ketuk beberapa kali akan berdampak pada ternetralisirnya gangguan emosi atau rasa sakit yang kita rasakan.¹³ Karena aliran energi tubuh berjalan dengan normal dan seimbang kembali depresi.¹³ Menstimulasi atau *tapping* secara spesifik titik-titik akupunktur mempunyai pengaruh dalam pengeluaran kortisol depresi.¹³ Penurunan hormone kortisol pada sinaps sel-sel saraf dapat menimbulkan sensasi relax serta menurunkan gejala psikologis yaitu depresi.¹³

Pada SEFT digunakan stimulasi berupa ketukan ringan atau *tapping* pada titik *acupoint*. Pada saat *tapping* terjadi peningkatan proses perjalanan sinyal-sinyal neurotransmitter yang menurunkan regulasi *hypothalamic pituitary adrenal Axis* (HPA Axis) sehingga mengurangi produksi hormon stres yaitu kortisol.¹ Efek *tapping* telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya dengan hasil yang menunjukkan bahwa ketika seseorang yang dalam keadaan takut kemudian dilakukan *tapping* pada titik *acupoint* maka terjadi penurunan aktivitas *amygdale*, dengan kata lain terjadi penurunan gelombang otak, hal tersebut juga membuat respon *fight of flight* pada partisipan terhenti.¹⁴ Untuk kemudian memunculkan efek relaksasi yang akan menetralisir segala ketegangan emosi yang dialami individu.¹⁴

SIMPULAN

Terdapat pengaruh terapi SEFT terhadap penurunan tingkat depresi pada pasien kanker serviks di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Perlunya disusun kebijakan dalam bentuk SOP (*Standard Operational Procedure*) untuk pengelolaan depresi pada pasien dengan kanker serviks

melalui tindakan keperawatan mandiri dalam bentuk SEFT dan perlu pengembangan desain penelitian minimal *quasy experiment* dengan mengikutsertakan kelompok kontrol untuk mengurangi bias penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. American cancer society. Cancer facts & figures 2016_trends in cancer in asian americans, native hawaiians and pacific islanders. cancer facts fig. 2016;(500816):1-69.
2. JA.Zwart, G Dyb, K.Hagen, KJ Odegard. Depressions of anxiety disorders associated with headache frequency. The Noerd-Trondelag Health study, European Journal. 2003
3. Safitri RP, Sadif RS. Spiritual emotional freedom technique (SEFT) to reduce depression for chronic renal failure patients are in Cilacap hospital to undergo hemodialysis. Int J Soc Sci Humanit. 2013;3(3):300-3.
4. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D. Depression, a global public health concern. WHO Dep Ment Heal Subst Abus [Internet]. 2012;18. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf
5. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Inopsis Psikiatri □: Ilmu pengetahuan perilaku psikiatri klinis Jilid 2. Widjaja Kusuma, editor. Jakarta: Erlangga; 2010. 17-35 p.
6. Kara Mayer Robinson. Recognizing and treating depression [Internet]. 17 November 2016. 2016. Available from: <https://www.webmd.com/depression/features/anxiety-depression-mix#1>
7. Zainuddin AF. SEFT Total solution healing happiness success greatness. Jakarta: Afzan Publishing; 2014.
8. Bougea AM, Spandideas N, Alexopoulos EC, Thomaides T, Chrousos GP, Darviri C. Effect of the emotional freedom technique on perceived stress, quality of life, and cortisol salivary levels in tension-type headache sufferers: A randomized controlled trial. J Sci Heal. 2013;9(2):91-9.
9. Sumiati. Penanganan stress pada penyakit jantung koroner. Jakarta: Trans Info Media; 2010.
10. Yuniarti, Suwondo A, Runjati. Pengaruh terapi spiritual emotional freedom Technique (SEFT) terhadap kadar kortisol dan imunoglobulin E: (Studi kecemasan pada ibu hamil di bidan praktek mandiri kota semarang). J Ilmu keperawatan dan kebidanan [Internet]. 2016;02:201-9. Available from: <http://pmb.stikestelogorejo.ac.id/e-journal/index.php/jikk/article/view/358/381>
11. Zainuddin AF. Spiritual emotional freedom technique (SEFT). Jakarta: Afzan Publishing; 2009. 62-70 p.
12. Sugiyono. Statistika untuk penelitian. 26th ed. Bandung: Alfabeta; 2015. 62-75 p.
13. Dudy Aldiansyah. Tingkat depresi pada pasien kanker serviks uteri di RSUPHAM dan RSUPM dengan menggunakan skala BDIII. Universitas Sumatra Utara; 2008.
14. Efendi F, Makhfudli. Keperawatan kesehatan komunitas: teori dan praktik dalam keperawatan. Jakarta: Salemba Medika; 2009.



Original Article

Gambaran Audiogram pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis

Muyassaroh¹, Heru Muryawan², Nastiti Dwi Cahyani¹

¹Departemen IKTHT–KL FK Universitas Diponegoro/KSM KTHT–KL RSUP Dr. Kariadi Semarang,

²Departemen IKA FK Universitas Diponegoro/KSM IKA RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.512>

Diajukan: 28 Agustus 2019
Diterima: 08 Oktober 2019

Afiliasi Penulis:
KSM THT-KL
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:
Muyassaroh
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
muyastht@gmail.com

Latar belakang : Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kerusakan ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60mL / min / 1,73 m² paling sedikit 3 bulan. Pasien PGK memiliki risiko kejadian kurang pendengaran yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran audiogram anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis.

Metode : Diskriptif retrospektif 7 kasus PGK ada anak yang menjalani hemodialisis di RSUP Dr. Kariadi Semarang Juli 2017.

Hasil : Didapatkan 5 kasus (71,4%) kurang pendengaran sensorineural, 1 kasus (14,3%) kurang pendengaran campuran (MHL) dan 1 kasus (14,3%) normal. Derajat kurang pendengaran bervariasi dari derajat ringan sampai sangat berat.

Simpulan : Kurang pendengaran sensorineural sebagian besar terjadi pada anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis.

Kata kunci : Audiogram, SNHL, PGK

Audiogram illustration in children with chronic kidney disease undergoing hemodialysis

Abstract

Background : Chronic kidney disease (CKD) is kidney damage or a decrease in glomerular filtration rate (GFR) of less than 60 mL / min / 1.73 m² for at least 3 months. Patients with CKD have a high risk of hearing loss. The aim of illustrate the audiogram on children with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

Methods : Descriptif retrospective to seven cases of children with chronic kidney disease who undergoing hemodialysis in Kariadi Hospital Juli 2017.

Results : Five cases (71.4%) with sensorineural hearing loss. One case (14.3%) showed severe mix hearing loss, one cases (14.3%) with normal audiogram. The degree of hearing loss from mild to profound.

Conclusion : Sensorineural hearing loss may occur in the majority of children with CKD on hemodialysis.

Keywords : Audiogram, SNHL, PGK

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu keadaan patologis yang ditandaidengan kelainan struktural maupun fungsional yang berlangsung lebih dari tiga bulan serta terjadinya kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal dengan *Glomerular Filtrate Rate* (GFR) kurang dari 60 ml/menit/1,73 m².¹ Prevalensi PGK di Indonesia tahun 2014 berjumlah 12.770 pasien dengan penyebab tertinggi adalah hipertensi.² *Annual report of the NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)* tahun 2001, selama 8 tahun didapatkan 4.666 pasien anak diidentifikasi menderita PGK dengan etiologi tersering adalah kelainan anatomis.³

Penyakit ginjal kronik merupakan penyebab berbagai kecacatan bagi penderitanya. Insidensi kecacatan kurang pendengaran pada pasien dengan PGK dilaporkan cukup tinggi. Penderita yang mengalami kurang pendengaran mengalami kesulitan dalam berkomunikasi, yang menyebabkan depresi dan keputusasaan.^{4,5} Bergstrom dan Thompson melaporkan bahwa 47% dari 151 anak-anak pasien ginjal stadium akhir mengalami gangguan pendengaran. Mancini dkk melaporkan kejadian kurang dengar pada pasien PGK anak sebesar 28% dan Nikolopoulos dkk menemukan kejadian kurang dengar 30,4%.^{6,7}

Faktor etiologi kurang pendengaran pada penyakit ginjal kronik termasuk penggunaan obat ototoksik, gangguan elektrolit, hipertensi dan perawatan hemodialisis itu sendiri. Hemodialisis adalah prosedur pembersihan darah melalui suatu ginjal buatan (dializer) dan dibantu pelaksanaannya oleh semacam mesin. Membran sintetik semi permeabel menggantikan glomerulus serta tubulus renalis bekerja sebagai filter bagi ginjal yang terganggu fungsinya.^{8,9} Tujuan penulisan ini adalah mengetahui gambaran audiogram pada anak dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis.

METODE

Penelitian diskriptif retrospektif pada anak PGK stadium V yang sedang menjalani hemodialisis di RSUP Dr. Kariadi Semarang bulan Juli 2017. Data diambil dari rekam medik dan hasil pemeriksaan pendengaran dengan audiometer. Kriteria inklusi anak kooperatif orang tua setuju dimasukkan dalam penelitian.

HASIL

: Didapatkan 7 kasus anak dengan PGK stadium V rentang umur 10-17 tahun 5 laki 2 wanita, terdiagnosis PGK Stadium V bervariasi < 1 bulan sebanyak 4 kasus (57,4%) 1 tahun sebanyak 2 kasus (28,4%) 3 tahun 1 kasus (14,2%). Hasil pemeriksaan pendengaran didapatkan 5 kasus (71,4%) kurang pendengaran sensorineural derajat ringan sampai sangat berat, 1 kasus (14,3%) kurang pendengaran campuran (MHL) dan 1 kasus (14,3%) normal.

DISKUSI

Penyakit ginjal kronik pada anak di Indonesia ditemukan jauh lebih rendah daripada orang dewasa. Setengah dari jumlah pasien PGK anak disebabkan kelainan kongenital dan setengah sisanya disebabkan penyakit ginjal yang didapat, PGK dewasa lebih dari 80% disebabkan penyakit ginjal yang didapat.¹⁰

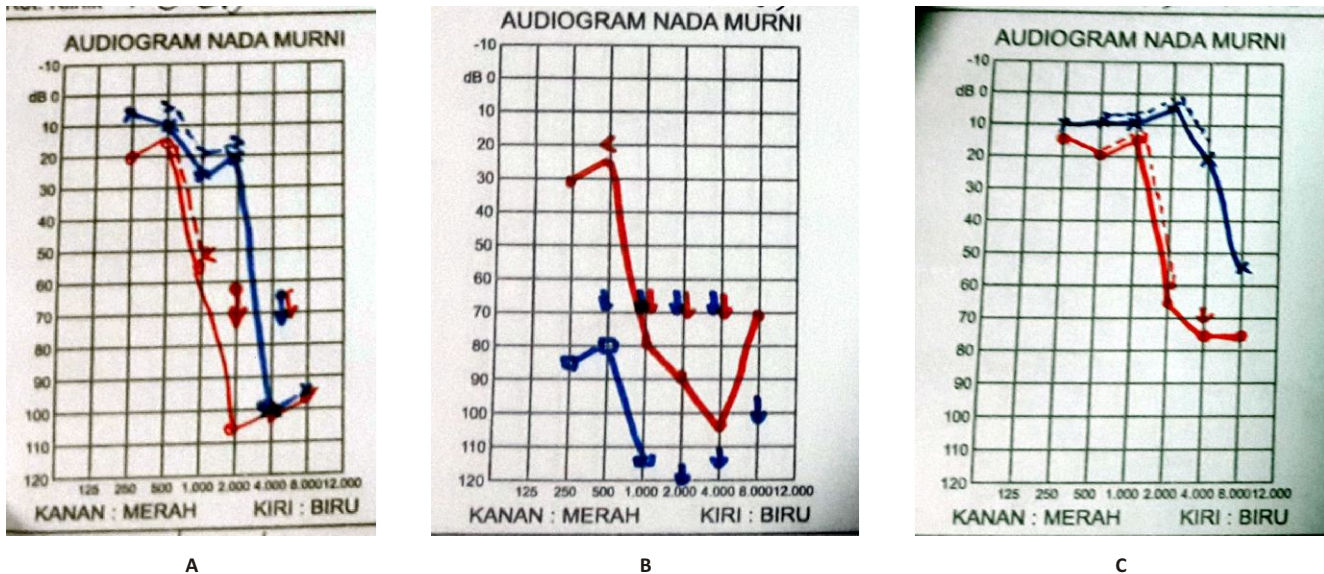
Anatomis, fisiologis, farmakologis, patologis dan tingkat ultra struktural ginjal dan koklea banyak kesamaannya antara lain nefron dan stria vascularis. Koklea dan ginjal memiliki mekanisme fisiologis yang serupa, yaitu transport aktif cairan dan elektrolit yang dilakukan oleh stria vaskularis dan glomerulus. Mekanisme fisiologis umum yang melibatkan transport aktif cairan dan elektrolit pada stria vaskularis dan ginjal dapat menjelaskan hubungan antara kurang pendengaran dan PGK. Didapatkan hipotesis tentang

TABEL 1

Gambaran deskriptif anak PGK stadium V yang menjalani hemodialisis di RSUP Dr. Kariadi Semarang bulan Juli 2017

Usia	Lama hemodialisis	Frekuensi hemodialisis	Ototoksik	Perforasi membrane timpani	Ureum	Elektrolit	Kurang pendengaran
15 th	11 bulan	60 kali	Furosemid	Tidak	122	Normal	SNHL berat
16 th	3 th	232 kali	Interferon	Tidak	68	Normal	SNHL sangat berat
16 th	1 th	66 kali	Furosemid	Tidak	19	Normal	SNHL sedang
17 th	4 bulan	13 kali	–	Tidak	103	Normal	Normal
10 th	5 bulan	20 kali	–	Tidak	169	Normal	SNHL ringan
15 th	5 bulan	14 kali	–	Tidak	306	Normal	SNHL ringan
12 th	2 th	96 kali	–	Ya	68	Normal	MHL berat

Keterangan *: distribusi data tidak normal, Normal ($p > 0,05$); χ^2 Shapiro–Wilk

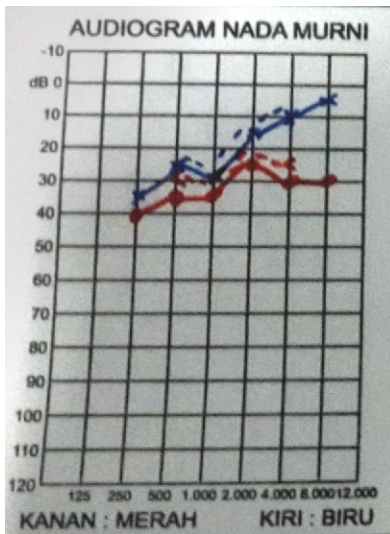


Gambar 1. A. Audiogram kasus I, B. Audiogram kasus II, C. Audiogram kasus III. Tampak kesamaan pada ketiga audiogram tersebut, dominasi penurunan terutama pada frekuensi tinggi

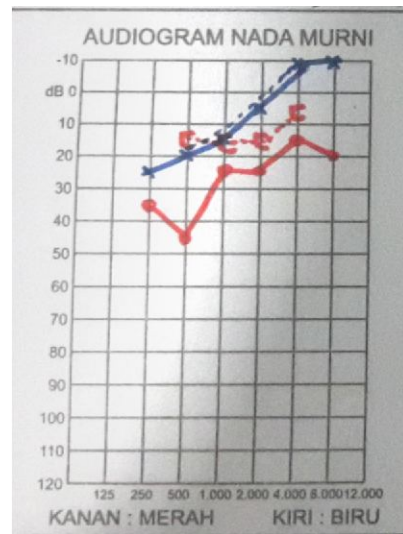
mekanisme etiopathogenetik meliputi perubahan osmotik yang mengakibatkan hilangnya sel-sel rambut, kolapsnya ruang endolimfatik, edema dan atrofi sel pendengaran khusus dan beberapa komplikasi dari hemodialisis.^{8,9}

Kurang pendengaran pada PGK masih sulit dibedakan antara dampak dari penyakit ginjal itu sendiri atau efek dari hemodialisisnya. Ulfa dkk menyatakan kejadian kurang pendengaran 8 dari 26 subjek pada kelompok hemodialisis yang telah menjalani 3 kali sesi hemodialisis, terdiri atas kurang pendengaran derajat ringan 7 subjek dan kurang pendengaran derajat sedang satu subjek. Kelompok tanpa HD tidak didapatkan

kejadian kurang pendengaran. Penelitian Lasisi dkk. mendapatkan kejadian kurang pendengaran 67% dengan nilai ambang pendengaran 1560 dB (rata-rata $37,42 \pm 18,55$) pada penderita PGK dan setelah hemodialisis 3 sesi meningkat menjadi 79% dengan nilai ambang pendengaran 2590 dB (rata-rata $48,48 \pm 20,33$). Hutter dkk melaporkan gangguan pendengaran dan gejala neurologis terjadi dalam waktu 24 jam setelah hemodialisis pada 7 pasien. Paparan membran selulosa asetat dialyzer memungkinkan produk degradasi asetat masuk ke darah. Studi pada tulang temporal mendapatkan hilangnya sel rambut pada organ corti setelah terpapar *polybrene* yang diperkirakan efek

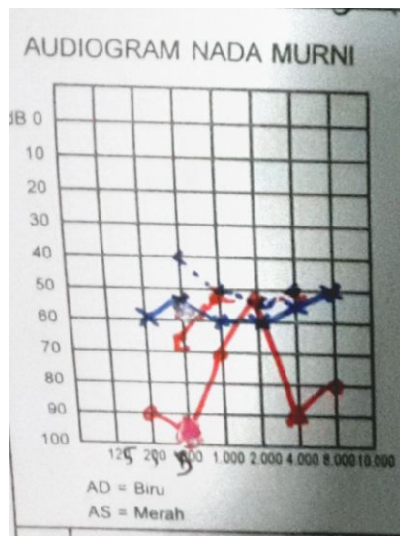


A



B

Gambar 2. A. Audiogram kasus V, B. Audiogram kasus VI. Tampak gambaran audiogram cenderung terjadi penurunan pada frekuensi rendah



Gambar 3. Audiogram kasus VII, tampak penurunan pada semua frekuensi

ototoksik dari *polybrene* dan zat makromolekul lainnya.^{11,12} Penelitian ini didapatkan 5 kasus (71,4%) kurang pendengaran sensorineural derajat ringan sampai berat, 1 kasus (14,3%) kurang pendengaran campuran (MHL) dan 1 kasus (14,3%) normal. Anak dengan pendengaran normal melakukan hemodialisis sebanyak 13 kali dan tidak didapat paparan ototoksisitas. Uremia mempengaruhi fungsi berbagai sistem organ. PGK menyebabkan komplikasi luas akibat gagal ginjalnya atau mekanisme adaptif tubuh terhadap respon homeostasis yang terganggu. Perubahan patologis terjadi pada koklea mulai dari hilangnya sedikit sel-sel rambut luar dan spiral ganglion hingga hilangnya secara

penuh organ Corti. Toksisitas akibat uremik dapat menyebabkan nefropati uremik dari saraf kranial kedelapan yang mengakibatkan kurang pendengaran.¹³ Ketidakseimbangan tingkat elektrolit dapat mengganggu fungsi *normal endolymph*, sehingga menyebabkan disfungsi koklea. Brownell (1982) mengemukakan transduksi sensorik di dalam sel rambut dari koklea terjadi sebagai hasil pertukaran ion K^+ dengan ion Na^+ . Tingkat antara rasio K^+ / Na^+ berbeda antara *outer hair cells* (OHC) dan sel rambut bagian dalam (*inner hair cells*). Stria vascularis telah diidentifikasi sebagai bagian yang bertanggung jawab atas kadar komposisi K^+ dan Na^+ dalam *endolymph*. Terganggunya

keseimbangan elektrolit dalam tubuh dapat berakibat pada gangguan fungsi normal stria vascularis, mengakibatkan disfungsi OHC.¹⁴ Penelitian ini didapatkan seluruh anak yang mengikuti penelitian memiliki elektrolit normal.

Kusakari dkk. melaporkan bahwa disfungsi telinga bagian dalam (termasuk gangguan pendengaran dan disfungsi vestibular atau kombinasi) tidak berkorelasi dengan BUN dan level serum kreatinin, dengan serum nitrogen urea, kreatinin, kalium, natrium, kalsium, dan kadar glukosa. Penelitian ini didapatkan nilai urea normal hanya pada satu pasien dengan kurang pendengaran tipe sensori derajat sedang. Penelitian Reddy dkk menunjukkan tidak ada korelasi antara usia, jenis kelamin, potassium, kalsium, serum kreatinin, diastolik BP, albumin, tingkat globulin ($p>0,05$). Jorgenson dkk melaporkan hal yang serupa bahwa kurang pendengaran tidak terkait dengan perubahan kreatinin, kalium, sodium, kalsium, glukosa, BUN, tekanan darah, berat badan atau hiperlipidemia.⁵ Terdapat korelasi yang signifikan antara durasi penyakit PGK dan kurang pendengaran. Gangguan pendengaran pada pasien PGK tampaknya setelah setahun dilakukan evaluasi.^{15,16} Penelitian ini tampak 3 pasien yang terdiagnosis PGK dan menjalani hemodialisis kurang dari 1 tahun memiliki fungsi pendengaran normal sampai dengan SNHL ringan. Satu pasien dengan PGK dan menjalani hemodialisis selama 11 bulan memiliki kurang pendengaran SNHL berat masih mungkin dihubungkan dengan adanya penggunaan obat ototoksik.

Muhammad dkk meneliti tentang gambaran audiologi pada anak PGK yang menjalani hemodialisis secara regular, kurang pendengaran derajat ringan dan derajat sedang ditemukan lebih banyak yaitu 87,5%, sedangkan SNHL berat hanya ditemukan pada 12,5% pasien dan tidak didapatkan kurang pendengaran derajat sangat berat.⁹ Kejadian kurang dengar pada PGK dilaporkan terutama mengenai frekuensi tinggi dan sekitar 30% terpengaruh pada frekuensi tengah dan frekuensi rendah. Sharman dkk menyatakan bahwa penurunan ambang batas pendengaran rata-rata pada semua tingkat frekuensi. Ambang pendengaran rata-rata bervariasi dari 29,40 dBHL pada 1000 Hz hingga 38,35 dBHL pada 8000Hz. Penurunan ambang pendengaran rata-rata pada frekuensi rendah (250 Hz dan 500 Hz) dan pada frekuensi tinggi (4000 Hz, 6000 Hz, dan 8000 Hz) relatif lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan penurunan ambang pendengaran pada frekuensi pertengahan (1000 Hz dan 2000 Hz). Gatland dkk, melaporkan kejadian ketulian pada frekuensi rendah sebesar 41%, 15% di frekuensi pertengahan, dan 53% pada frekuensi yang lebih tinggi.^{10,18} Penelitian ini didapatkan 5 kasus (71,4%) kurang pendengaran sensorineural derajat ringan sampai sangat berat, 1 kasus (14,3%) kurang pendengaran campuran (MHL) dan 1 kasus (14,3%) normal. Didapatkan tiga kasus terjadi

penurunan ambang dengar pada frekuensi tinggi (Gambar 1), dua kasus terjadi penurunan ambang dengar pada frekuensi rendah (Gambar 2), dan satu kasus dengan penurunan pada seluruh ambang dengar (gambar 3).

Derajat kurang pendengaran ditemukan dari derajat ringan sampai berat. Hal ini dapat dikaitkan dengan frekuensi hemodialisis. Rakesh dkk menyatakan bahwa kejadian dan resiko kurang pendengaran meningkat dengan jumlah hemodialisis.¹⁵ Penurunan ambang pendengaran pada frekuensi tinggi dikaitkan dengan digunakannya pengobatan furosemid untuk mengontrol hipertensi. Furosemid mempunyai efek ototoksik.

Penelitian ini ditemukan penurunan ambang dengar frekuensi tinggi pada tiga pasien, dua pasien mengkonsumsi *furosemide* dan satu pasien mengkonsumsi interferon. Penelitian oleh Kingerman AB menunjukkan insidensi tinggi pada gangguan pendengaran frekuensi tinggi dapat dikaitkan dengan usia, paparan kebisingan, ototoksik, atau kelainan kongenital. Mancini dkk menemukan korelasi yang signifikan antara kurang pendengaran dengan pemberian obat ototoksik (aminoglikosida dan Furosemid).¹⁸ Kerentanan individu terhadap gangguan pendengaran ototoksik dipengaruhi oleh beberapa faktor biokimia, fisiologis, dan genetik. Efek ini biasanya dimulai di daerah basal koklea yang bertanggung jawab pada frekuensi tinggi dan berlanjut menuju apek koklea. Obat-obatan yang bersifat ototoksik, termasuk *furosemide* mempengaruhi gradien ion antara *endolymph* dan *perilymph*, mengakibatkan edema epitel stria vascularis. Furosemid mempengaruhi fungsi koklea dengan mengubah potensi *endocochlear*. Potensi *endocochlear* adalah motor penggerak, atau 'baterai', untuk sel rambut koklea. Gangguan pendengaran sensorineural dan pemulihannya sejajar dengan perubahan pada potensi *endocochlear*.^{19,20,21} Gangguan pendengaran secara signifikan berkaitan dengan pemberian interferon (IFN) bersamaan dengan ribavirin (RBV) pada pasien hepatitis C. Tidak ada laporan tentang gangguan pendengaran karena monoterapi RBV. Salah satu teori untuk menjelaskan jenis gangguan pendengaran ini adalah mekanisme autoimun yang dapat diinduksi oleh IFN. Hipotesis kedua untuk gangguan pendengaran adalah neurotoksisitas perifer PEG-IFN. Kemungkinan ketiga yang dilaporkan dalam studi Nikolopoulos dkk adalah iskemia transien di satu telinga yang disebabkan oleh IFN.²¹ Tidak ada hubungan yang signifikan antara hipertensi dan SNHL.¹⁰

Gatland dkk menyatakan SNHL pada frekuensi rendah, disebabkan oleh hidrops *endolymphatic*, dan fakta bahwa hidrops *endolymphatic* dipengaruhi oleh keseimbangan cairan (Tes gliserol dehidrasi). Hidrops *endolymphatic* mungkin bagian dari proses patologis. Penelitian lain pada 10 studi tulang temporal pasien yang

meninggal dengan PGK, hanya satu yang menunjukkan distensi saluran koklea dimana menjadi ciri patologi PGK.¹⁰ Didapatkan gambaran audiogram MHL berat telinga kanan pada penelitian ini disebabkan karena adanya membrane timpani yang perforasi dan gambaran sensorineural.

Rehabilitasi pendengaran dengan alat bantu dengar/implan koklea memiliki peran penting dalam pengelolaan gangguan pendengaran. Implan koklea dapat dilakukan setelah transplantasi ginjal. Implan koklea yang dilakukan sebelum transplantasi ginjal atau dalam enam bulan setelah transplantasi ginjal, komplikasi pasca operasi akan meningkat. Antara 1 dan 6 bulan pasca transplantasi didapatkan peningkatan risiko infeksi oportunistik dan setelah 6 bulan berasal dari infeksi yang didapat. Perlu dilakukan pemberian profilaksis antibiotik dan rejimen obat immunosupresif agar insersi implan koklea dilakukan tanpa komplikasi.²²

SIMPULAN

Gambaran audiogram pada anak PGK yang menjalani hemodialisis dapat menunjukkan penurunan pendengaran yang bervariasi, derajat ringan sampai sangat berat. Didapatkan penurunan ambang dengar pada frekuensi tinggi dan frekuensi rendah. Kurang pendengaran sensorineural sebagian besar terjadi pada anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis. Perlu dilakukan pemeriksaan pendengaran pada pasien PGK dengan atau tanpa terapi hemodialisis untuk diagnosis dan rehabilitasi dini. Rehabilitasi dapat dilakukan dengan menggunakan alat bantu dengar ataupun implan koklea.

DAFTAR PUSTAKA

- Kidney disease improving global outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013; Vol.3 (1):p.1-163.
- 7th Report of Indonesian Renal Registry. c2014. Available on: <http://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIA%20RENAL%20REGISTRY%202014.pdf>
- Sekarwana N. Gagal ginjal kronik pada anak. *Sari pediatric*. 2004; Vol.6(1): p.68-84.
- Pandey S, Gore G, Valame D, Mehta K. Audiometric profile in patients with chronic renal failure. *Journal of otolaryngology-head & neck surgery*. 2011; Vol.40(2): p.131-136.
- Reddy, Prakash S, Krishna MR. Proportion of hearing loss in chronic renal failure: our experience. *Indian Journal of Otolaryngology*. 2016; Vol.2(1): p.4-9.
- Thodi C, Thodis E, Danielides V, Pasadakis P, Vargemezis V. Hearing in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; Vol.21:p.3023-3030.
- Esfahani, Madani, Ataei, Tehrani, Mohseni, Ghanbari. Sensorineural hearing loss in children with end-stage renal disease. *Acta Medica Iranica*. 2004; Vol. 42(5): p.375-378.
- Jamaldeen J, Basheer A, Sarma AC, Kandasamy R. Prevalence and patterns of hearing loss among chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Australasian Medical Journal*. 2015; Vol.8(2): p.41-46.
- Muyassaroh, Ulfa L. Gangguan pendengaran sensorineural pada gagal ginjal kronis yang dilakukan hemodialisis. *ORLI*. 2013; Vol.43(2): p.163-170.
- Mohammad W, Elsayed H, Khater A, Nada E. Audiological findings in children with chronic renal failure on regular hemodialysis. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2013; Vol.29: p.182-188.
- Ulfa L, Muyassaroh, Naftali Z, Arwanto A, Murbani I. Pengaruh hemodialisis terhadap kejadian kurang pendengaran sensorineural pada penderita gagal ginjal kronik. *MKB*. Juni 2016; Vol. 48(2): p.98-104.
- Lasisi AO, Salako BL, Osowole O, Osisanya WP, Amusat MA. Effect of hemodialysis on the hearing function of patients with chronic renal Failure. *Afr J Health Sci*. 2006; Vol.13: p.29-32.
- Sreedharan S, Waheeda VP. Hearing Loss in Chronic Renal Failure - An Assessment of Multiple Aetiological Factors. *Otolaryngology online journal*. 2015; Vol.5(2): p.1-11.
- Govender SM, Govender CD, Matthews G. Cochlear function in patients with chronic kidney disease. *SAJCD*. December 2013; Vol.60: p.44-49.
- Meena RS, Aseri Y, Singh BK, Verma PC. Hearing Loss in Patients of Chronic Renal Failure: A Study of 100 Cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2012; Vol.64(4): p.356-35.
- Reddy EK, Prakash DR, Krishna MG. Proportion of hearing loss in chronic renal failure: Our experience. *Indian Journal of Otolaryngology*. January 2016; Vol.22(1): p.5-9.
- Sharma R, Gaur S, Gautam P, Tiwari R, Narain A, Lalchandani T. A study on hearing evaluation in patients of chronic renal failure. *Indian Journal of Otolaryngology*. July 2011; Vol.17(3): p.109-112.
- Ghautam, Paudel, Thapa, Sharma. Correlation of hearing loss with various biochemical parameters in patients with chronic kidney disease. *Nepalese Journal of ENT Head & Neck Surgery*. 2014; Vol. 5(1): p.8-11.
- Seo YJ, Ko SB, Ha TH, Gong TH, Bong JP, Park DJ, et al. Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross-sectional study of the Korean general population. *BMC Nephrology*. 2015; Vol.16(154): p.1-7.
- O'leary S. Ototoxicity. In: Gleason Michael. *Scott brown's otolaryngology*. Ed 7. Great Britain: Edward Arnold (Publishers) Ltd; 2008. p.3567-77.
- Hagr A, Jamjoom D, Sanai FM, Al HW, Abdo AA, Al-Arfaj A. Effect of Interferon Treatment on Hearing of Patients with Chronic Hepatitis C. *Saudi J Gastroenterol*. 2011; 17(2): p.114-118.
- Hashemi SB, Fard HB, Zandifar Z. Cochlear Implantation after Kidney Transplantation. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 2012; Vol.3(3): p.130-1.



Original Article

Tablet Hisap dan Relaksasi Nafas Dalam untuk Mengurangi Nyeri Tenggorok pada Pasien *Post Operasi* dengan *General Anesthesia (GA)*

Arip Susianto¹, Hikmi Muharromah Pratiwi², Evi Komala Simamora¹

¹Instalasi Rajawali RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Departemen Magister Keperawatan Nasional Cheng Kung University

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.513>

Diajukan: 19 Desember 2019
Diterima: 30 Januari 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Rajawali RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Korespondensi Penulis:
Arip Susianto
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
aripsusianto@gmail.com

Latar belakang : Standar prosedur penanganan pada pasien paska bedah di RSUP Dr. Kariadi belum cukup efektif untuk mengurangi nyeri tenggorok paska operasi dengan pemasangan endotrakeal tube pada *General Anesthesia (GA)*. Penggunaan tablet hisap terbukti mampu menurunkan nyeri tenggorok, akan tetapi bukti penelitian masih terbatas. Penelitian ini untuk menguji keefektifitasan pemberian tablet hisap dan relaksasi napas dalam untuk mengurangi derajat nyeri tenggorok paska operasi.

Metode : Penelitian dilakukan dengan desain quasi *experimental pre-post test* pada 11 Juli – 30 Oktober 2019. Subyek penelitian berjumlah 60 pasien paska operasi dengan general anesthesia yang dikelompokkan menjadi 30 kelompok intervensi dan 30 kelompok kontrol. Nyeri tenggorok paska operasi diukur dengan menggunakan *Visual Analogue Scale (VAS)* pada 6 jam paska operasi dan dievaluasi tiap 12 jam selama 48 jam.

Hasil : Perbedaan rerata skor VAS antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi secara signifikan terjadi pada penilaian nyeri 36 jam paska operasi ($t = -3,70, p = 0,002$) dan 48 jam paska operasi ($t = -4,28, p = 0,000$). Skor VAS pada kelompok intervensi lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan skor VAS pada kelompok kontrol.

Simpulan : Pemberian tablet hisap dan relaksasi napas dalam secara signifikan menurunkan tingkat nyeri tenggorok paska operasi. Pemberian tablet hisap dapat dijadikan sebagai intervensi alternatif untuk penanganan pasien dengan komplikasi nyeri tenggorok paska operasi.

Keywords : Nyeri tenggorok, *Endotracheal Tube*, Tablet hisap, Relaksasi napas dalam, *Visual Analogue Scale (VAS)*

The effect of lozenges and deep breath relaxation to reduce post operative sore throat in patients with general anesthesia

Abstract

Background : The standard procedures of post operative patients at RSUP Dr Kariadi Semarang was ineffective to reduce post operative sore throat with Endotracheal Tube insertion in General Anesthesia. Lozenges was proven may reduce sore throat while the evidences were still limited.

Methods : The research design was quasi experimental pre-post test on 11 July – 30 October 2019. The study subjects were 60 post operative patients with General Anesthesia grouped into 30 intervention groups and 30 control groups. Post operative sore throat was measured using Visual Analogue Scale (VAS) at 6 hours after surgery then evaluated every 12 hours for 48 hours.

Results : Mean difference VAS score between intervention group and control group significantly in the assessment of pain 36 hours ($t = -3.70, p = 0.002$) and 48 hours ($t = -4.28, p = 0.000$) post operatively. VAS score in intervention group was significantly lower than VAS score in control group.

Conclusion : Lozenges and deep breath relaxation reduce significantly post operative sore throat. Lozenges could be used as an alternative intervention to treat patients with post operative sore throat.

Keywords : Sore Throat, Endotracheal Tube, Lozenges, Deep Breath Relaxation, Visual Analogue Scale.

PENDAHULUAN

Setiap prosedur pembedahan dengan *General Anesthesia* (GA), pengelolaan jalan napas pasien sangatlah penting.¹ Intubasi merupakan prosedur pengelolaan jalan napas yang lebih sering dilakukan karena lebih cepat, akurat dan aman untuk mempertahankan patensi jalan napas, oksigenisasi dan pencegahan aspirasi.² Tindakan intubasi dapat menimbulkan beberapa komplikasi paska pembedahan seperti nyeri tenggorok (*sore throat*), batuk (*cough*), dan suara serak (*hoarseness*). Prosedur intubasi dapat menyebabkan trauma pada mukosa faringolaringeal pada saat laringoskopi dan pemasangan pipa endotrakeal.³

Nyeri tenggorok paska operasi (*Post-Operative Sore Throat* atau POST) merupakan komplikasi yang paling sering dialami oleh pasien paska pembedahan dengan GA. Nyeri tenggorok paska operasi dinilai oleh pasien merupakan satu dari 10 komplikasi pada pasien post operasi yang tidak diharapkan dimana tingkat insidensi nyeri tenggorok paska pembedahan bervariasi berkisar antara 30–70%.⁴ Di Indonesia 20–60% pasien dilaporkan mengalami nyeri tenggorok paska operasi.^{5,6}

Nyeri tenggorok paska pembedahan (*Post-Operative Sore Throat* atau POST) pada umumnya merupakan komplikasi ringan dan tidak berakibat fatal, akan tetapi komplikasi ini dapat menimbulkan gangguan yang cukup signifikan pada pasien, karena dapat mengakibatkan gangguan menelan, memperlama hospitalisasi, menambah biaya perawatan, ketidakpuasan hasil operasi dan berujung pada keluhan terhadap rumah sakit.^{2,7,8}

Penggunaan tablet hisap Strepsils® sebelum pembedahan efektif mengurangi kejadian tenggorok pasca pembedahan pada pasien yang menjalani operasi menggunakan anestesi umum.⁹ Akan tetapi pemberian

tablet hisap Strepsils® setelah tindakan pembedahan untuk mengurangi nyeri tenggorok paska pembedahan masih terbatas, untuk itu penelitian ini dilakukan untuk menguji efektifitas pemberian tablet hisap yang dikombinasikan dengan relaksasi nafas dalam yang sudah menjadi SOP pelayanan paska operasi di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian quasi *eksperiment* dengan *pre-post-test*. Tempat pengambilan data dilakukan di ruang bedah RSUP Dr. Kariadi pada tanggal 11 Juli – 30 oktober 2019. Penelitian ini sudah mendapatkan *Ethical Clearance* dengan nomor: 231/EC/KEPK-RSDK/2019 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Perhitungan sampel dalam penelitian ini menggunakan *G*power analysis version 3.1.9.2* dengan *paired t-test* dengan *2-tailed*, *α error probability* sebesar 0,05, *power (1-β error prob)* sebesar 80%, dan *size effect medium* (0,5) didapatkan jumlah sample total adalah 60 pasien; 30 pasien kelompok intervensi dan 30 pasien kelompok kontrol. Kriteria inklusi penelitian adalah (1) pasien berusia 14 – 65 tahun; (2) menjalani prosedur pembedahan dengan GA; (3) menggunakan intubasi dengan ET; (4) bersedia menjadi responden penelitian. Pengumpulan data penelitian dengan menggunakan rekam medis pasien, kuesioner karakteristik demografi dan *Visual Analogue Scale* (VAS).

Peneliti melakukan rekaman data *baseline* yaitu 6 jam setelah operasi. Pretest dilakukan 15 menit sebelum intervensi. Kelompok intervensi akan mendapatkan teknik relaksasi napas dalam selama 10 menit dan setelah itu diberikan tablet hisap (strepsil® 1 butir), sedangkan

kelompok kontrol diberikan teknik relaksasi napas dalam selama 10 menit sesuai dengan Standar Operasional Prosedur (SOP) di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Tablet hisap diberikan pada pasien setiap 12 jam. Posttest dilakukan setelah 6 jam setelah pemberian perlakuan. Pengukuran efektifitas pemberian tablet hisap dan relaksasi napas dalam dilakukan 4 kali yaitu 12 jam, 24 jam, 36 jam, dan 48 jam paska pembedahan.

Pengumpulan data penelitian dengan menggunakan rekam medis pasien, kuesioner karakteristik demografi dan *Visual Analogue Scale* (VAS). VAS merupakan *Instrument* psikometri untuk pengukuran nyeri yang efisien terutama paska pembedahan dan sudah sangat sering digunakan untuk populasi orang dewasa. VAS ditampilkan dalam bentuk garis horisontal dengan skala angka 0-10 (atau 0-100 mm) yang dimulai dari tidak ada nyeri (skor 0/0 mm) dan nyeri sangat tak tertahankan (skor 10/100 mm).

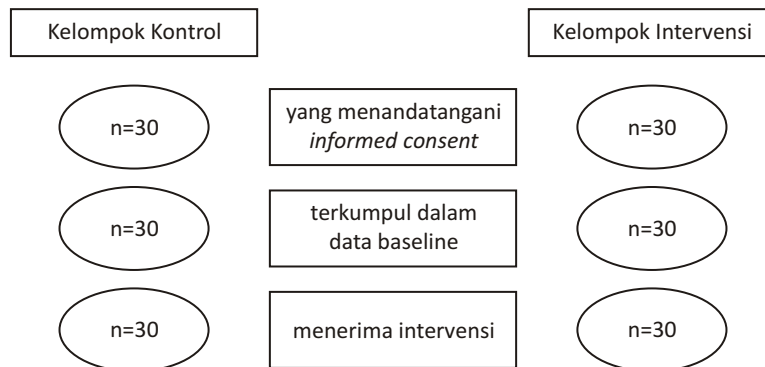
Analisa Data

Analisa statistik dalam penelitian ini menggunakan SPSS 23.0 (Chicago, IL, USA). Variabel parametrik pada analisis univariat dipresentasi dengan menggunakan nilai *mean ± SD*, sedangkan variabel kategorik akan ditampilkan dalam bentuk jumlah (n) dan persentase (%). Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *t-test (variable parametric)* dan menggunakan uji *Chi-Square* (untuk *variable kategorik*). Untuk membandingkan efektivitas intervensi menggunakan uji *t-test*. Nilai *p*<0,05 dipertimbangan sebagai nilai signifikansi secara statistik dengan 95% *confidence interval*.

HASIL

Diagram flow responden penelitian

Dari gambar *flow-chart* penelitian dapat diketahui bawa *drop out rate* dari penelitian ini ada 0 %, karena jumlah awal dan akhir responden penelitian sama. Hal ini dikarenakan *follow-up* yang cukup singkat yaitu selama 48 jam dan data diambil setiap 12 jam.



Perbandingan karakteristik responden dan data *baseline* pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol dapat dilihat di tabel 1. Pada tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar responden dalam penelitian ini adalah laki-laki (70%), berusia 26-60 tahun (70%) dan mempunyai tingkat pendidikan dasar (48,3%). Sebagian besar responden tidak memiliki riwayat merokok (51,7%), riwayat penyakit degeneratif (84,8%) dan infeksi sebelumnya (96,6%). Untuk prosedur operasi, sebagian besar responden mengalami operasi selama lebih dari dua jam dengan menggunakan ETT ukuran 7,5 dan memiliki status ASA 2 sebelum operasi.

Perbedaan karakteristik responden yang dilihat di tabel 1. menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan karakteristik responden yang signifikan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Berdasarkan klasifikasi tingkat nyeri, nilai rerata skor VAS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dikategorikan menjadi nyeri tingkat sedang. Selain itu, tingkat nyeri tenggorok yang dirasakan oleh responden pada kelompok kontrol dan intervensi juga tidak memiliki perbedaan yang signifikan (*t* = 2,52, *p* = 0,36).

Perbedaan tingkat nyeri tenggorok paska operasi pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol

Perbedaan rerata nilai VAS pada kelompok intervensi dan kontrol dapat di lihat pada tabel 2. Pada tabel 2. perbedaan rerata skor VAS antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi secara signifikan terjadi pada follow up 36 jam paska operasi (*t* = -3,70, *p* = 0,002) dan follow up 48 jam paska operasi (*t* = -4,28, *p* = 0,000), yaitu skor VAS pada kelompok intervensi lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan skor VAS pada kelompok kontrol.

DISKUSI

Nyeri tenggorok paska operasi (*Post-Operative Sore Throat* atau POST) pada pasien dalam penelitian ini tergolong dalam kategori sedang ke ringan.¹⁰⁻¹² Nyeri tenggorok pasca operasi karena anastesi umum dengan pemasangan intubasi *endotracheal tube* menimbulkan rasa

TABEL 1
Perbandingan Karakteristik responden dan data baseline pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol (n=60)

Karakteristik responden	n (%) / rerata ± SD		t / X ²	p value
	Kelompok Kontrol	Kelompok Intervensi		
Jenis kelamin ^a			0,23	0,63
Laki-laki	20 (33,3%)	22 (36,7%)		
Perempuan	10 (16,7%)	8 (13,3%)		
Usia ^a			0,90	0,64
17–25 tahun	3 (5,1%)	3 (5,1%)		
26–60 tahun	20 (33,9%)	22 (37,3%)		
> 60 tahun	7 (11,9%)	4 (6,8%)		
Tingkat pendidikan ^a			1,07	0,58
Pendidikan dasar	15 (25%)	14 (23,3%)		
Pendidikan menengah	14 (23,3%)	13 (21,7%)		
Pendidikan tinggi	1 (1,7%)	3 (5,0%)		
Riwayat merokok ^a			0,07	0,78
Ya	15 (25,0%)	14 (23,3%)		
Tidak	15 (25,0%)	16 (26,7%)		
Penyakit degeneratif ^a			1,04	0,47
Ya	6 (10,2%)	3 (5,1%)		
Tidak	24 (40,7%)	26 (44,1%)		
Riwayat infeksi ^a			0,001	1,00
Ya	1 (1,7%)	1 (1,7%)		
Tidak	29 (48,3%)	29 (48,3%)		
Lama operasi ^a			0,00	1,00
<2 jam	13 (21,7%)	13 (21,7%)		
>2 jam	17 (28,3%)	17 (28,3%)		
Ukuran ETT ^a			1,17	0,28
<6,5	2 (3,3%)	1 (1,7%)		
7	13 (21,7%)	10 (16,7%)		
7,5	15 (25%)	19 (31,7%)		
Status ASA ^a			2,03	0,49
ASA 1	0 (0%)	2 (3,3%)		
ASA 2	30 (50%)	28 (46,7%)		
VAS 6 jam post operasi ^b	4,0 ± 1,08	4,63 ± 0,85	2,52	0,36

Keterangan: X², a= uji *Chi Square*, t, b = uji *independent t*, VAS = *visual analogue scale*, ASA = *American Society of Anaesthesiologist*

tidak nyaman, nyeri, atau gatal di tenggorokan dan biasanya menimbulkan nyeri saat menelan. Keluhan tersebut dapat hilang beberapa jam tetapi dapat juga sampai dua hari atau lebih.¹³

Nyeri tenggorok terjadi dalam 24 jam pertama pada pasien pasca operasi dengan anestesi umum

intubasi endotrakeal.¹⁴ Nyeri tenggorok yang menimbulkan nyeri untuk menelan berlangsung 24 sampai 48 jam pada pasien pasca operasi dengan anestesi umum intubasi endotrakeal.¹⁵

Setelah 24 jam pasca pembedahan terjadi penurunan tingkat nyeri tenggorok dan suara serak pada

TABEL 2

Perbedaan rerata skor VAS antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada setiap waktu *follow-up* (n=60)

Waktu (jam)	Rerata (SD) Skor VAS		Perbedaan mean	t	p
	Kontrol	Intervensi			
T12	3,16 (1,42)	3,34 (0,97)	0,18	0,58	0,56
T24	2,39 (1,54)	2,07 (1,31)	-0,32	-0,86	0,39
T36	1,87 (1,52)	0,66 (0,94)	-1,22	-3,70	0,002**
T48	1,42 (1,50)	0,17 (0,47)	-1,25	-4,28	0,000**

Keterangan: ** = nilai signifikansi $p < 0,01$, t = uji independent, VAS = Visual Analogue Scale, T12 = follow up 12 jam paska operasi, T24 = follow up 24 jam paska operasi, T36 = follow up 36 jam paska operasi, T48 = follow up 48 jam paska operasi

pasien yang mendapatkan pemberian tablet hisap Strepsils®.16 Pemberian tablet hisap Strepsils® yang mengandung *Amylmetacresol* (AMC) dapat menurunkan keluhan nyeri tenggorok pada pasien setelah 2 hari.17

Tablet hisap dalam penelitian ini mengandung *Amylmetacresol* yang terbukti dapat secara signifikan mengobati pasien dengan penyakit inflamasi oral dan sebelum pembedahan mulut. Hal ini disebabkan karena kandungan zat tersebut memiliki efek anti inflamasi.18 Tablet hisap yang digunakan dalam penelitian ini mengandung madu dan lemon. Hal ini dimungkinkan juga dapat membantu tablet hisap dalam mengurangi nyeri tenggorok paska operasi.

Pemberian Strepsils® dengan teh madu lemon secara signifikan mengurangi nyeri tenggorok pada pasien yang dilakukan pembedahan dengan pemasangan intubasi *endotracheal*.19 Tablet hisap Strepsils® dalam pemberian serta mampu didapatkan dengan mudah oleh pasien, penggunaannya dirasakan efisien dan meningkatkan kepuasan pasien dalam penurunan nyeri tenggorok paska operasi.20

SIMPULAN

Pemberian tablet hisap disertai relaksasi napas dalam pada kelompok intervensi secara signifikan menurunkan tingkat nyeri tenggorok terutama pada 36 jam dan 48 jam paska operasi. Berdasarkan hasil dari penelitian pemberian tablet hisap Strepsils® dapat dijadikan intervensi alternatif dalam penanganan pasien dengan komplikasi nyeri tenggorok paska operasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Finucane BT, Santora AH, Tsui BCH. Principles of airway management. New York: Springer: 2003. p.126-139.
2. Divatia JV, Bhowmick K. Complications of endotracheal intubation and other airway management procedures. Indian J Anaesth. 2005;49(4):308-18.
3. Biro P, Seifert B, Pasch T. Complaints of sore throat after tracheal intubation: a prospective evaluation. European journal of anaesthesiology. 2005;22(4):307-11.
4. Tanaka Y, Nakayama T, Nishimori M, Sato Y, Furuya H.

- Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004081. 2009.
5. Millizia A, Maulina F, & Ramadhani TW. Hubungan Nyeri Tenggorok dan Faktor Risiko Pasien Pasca Operasi dengan Anestesi Umum Intubasi Endotrakeal di PPK Blud RSU Cut Meutia Aceh Utara. *Averrous*. 2018;4(2):46-61.
6. Fahriyani F, Irawan, Bebasari E. Gambaran Kejadian Nyeri Tenggorok dan Serak pada Pasien yang Menjalani Anestesi Umum Endotrakeal di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *JIK (Jurnal Ilmu Kedokteran)*. 2014;8(2):91-100.
7. Gwinnutt M, & Gwinnutt CL. *Clinical anaesthesia*. John Wiley & Sons; 2016.
8. Park SY, Kim SH, Lee AR, Cho SH, Chae WS, et al. Prophylactic effect of dexamethasone in reducing postoperative sore throat. *Korean journal of anesthesiology*. 2010;58(1):15.
9. Priyonggo R, Nawawi AM. Pemberian Strepsils® Sebagai Lozenge Praoperasi untuk Mengurangi Nyeri Tenggorok Pascaintubasi Pipa Endotrakeal. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2014;2(3):213-21.
10. Millizia A, Maulina F, & Ramadhani TW. Hubungan Nyeri Tenggorok dan Faktor Risiko Pasien Pasca Operasi dengan Anestesi Umum Intubasi Endotrakeal di Ppk Blud RSU Cut Meutia Aceh Utara. *Averrous*. 2018;4(2):46-61.
11. Kyun Eun Oh, Ae Ran Song, Sohyune R. Sok. Effects of Aroma Gargling, Cold Water Garling, and Wet Gauze Application on Thirst, Holitosis, and Sore Throat of Patients After Spine Surgery. *Holistic Nursing Practice*. 2017;31(4):253-259
12. Ansari L, Bohluli B, Mahaseni H., Valaei, Sadr-Eshkevari P., Rashad A. The Effect of Endotracheal Tube Cuff Pressure Control on Postactubasi Throat Pain in Orthognathic Surgeries: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52: 140-143.
13. Erikson, Suryani E. Hubungan Respon Nyeri Tenggorokan pada Pemberian Xilocain Spray Pasca Pemasangan Endotrakheal Tube Menurut Karakteristik Paaien di RSUD Sleman. *Dep Nurs Polytech Kemenkes Yogyakarta*. 2014;3(3):16-22.
14. Handady SO, Elsir Y, Sanhoury M, Mimoun H, Alawad AAM. The Effect of Beatamethasone Gel in Reducing Post Operative Sore Throat and Cough After Endotracheal Intubation in Khartoum Teaching Hospital in Sudan. *Open Sci J Clin Med*. 2015;3(4):140-4.
15. Hagberg C, Krier C. Complications of Managing The Airway. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2005;19(4):641-59.
16. Ebneshahidi A. and Mohseni M. Strepsils® Tablets reduce Sore Throat and Hoarseness After Tracheal Intubation. *Anesth Analg*. 2010; 111 (4);892-894.
17. McNally D, Simpson M, Morris C, Shaphard A, Goulder M. Rapid Rerief of Acute Sore Throat with AMC/DCBA Throat

- Lozenges: Randomised Control Trial. *International Journal Clinical Practice*. 2010, 64(2); 194–207.
18. Kalil DM, Silvestro LS, Austin PN. Novel preoperative pharmacologic methods of preventing postoperative sore throat due to tracheal intubation. *AANA J*. 2014;82(3):188–97.
 19. Titinchi F, Jean A Morkel, Sanjay Ranchod. Treatment of Postoperative Sore Throat After Endotracheal Intubation in Third Molar Surgery. *International Dentistry*. 2010; 4(6); 60–67.
 20. Gupta D, Agrawal S, Sharma JP. Evaluation of Preoperative Strepsils Lozenges on Incidence of Postextubation Cough and Sore Throat in Smoker Undergoing Anesthesia with Endotracheal Intubation. 2014;8(2); 244–248.



Original Article

Prediction Score of Antegrade Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Success in Dr. Kariadi Central General Hospital Semarang

Anggit Pudjiastuti¹, Sodikur Rifqi², Sefri Noventi Sofia²

¹Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Cardiology and Vascular Medicine, Dr. Kariadi General Hospital, Semarang

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.514>

Diajukan: 12 Februari 2020

Diterima: 17 Maret 2020

Afiliasi Penulis:

Cardiology and Vascular Medicine,
Faculty of Medicine, Diponegoro University,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Anggit Pudjiastuti
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

anggituy@gmail.com

Background : Lesion characteristics of chronic total occlusion (CTO) are predictors of percutaneous coronary intervention (PCI) success. A prediction score consist of these predictors can help CTO-PCI operators. Various prediction score had been established but none had been established in Indonesian population.

Methods : This observational cohort study was performed in patients underwent native vessel CTO-PCI in Dr. Kariadi Hospital during 2018. Target vessels, ostial lesion, blunt stump, calcification, long lesion, bending, side branch, bridging collateral, and retrograde collateral were angiographic variables proposed to be predictors of CTO-PCI success. All of the variables were quantitatively assessed by two observers. Bivariate and multivariate analysis used to identify independent predictors of CTO-PCI success and to establish a scoring model.

Results : A total 200 patients underwent CTO-PCI procedures were included to this study. All of the procedures used antegrade approach. The prediction score established as follows: bending (1 point), calcification (2 point), blunt stump (3 point), long lesion (1 point), and poor retrograde collateral filling (2 point). Total score ranged from 0 to 9 with decreased probability of success from 92.3% to 0.5%. Score value ≥ 3 categorized as difficult lesion with higher risk to failure compared to score value < 3 (OR 15.4; $p < 0.001$). The score model had good calibration and discrimination in predict CTO-PCI success (AUC 0.88; $p < 0.001$).

Conclusion : Bending, calcification, blunt stump, long lesion, and poor retrograde collateral were predictors of CTO-PCI success. The score consist of these variables could predict antegrade CTO-PCI success.

Keywords : chronic total occlusion; percutaneous coronary intervention; success; prediction score

INTRODUCTION

Percutaneous coronary intervention (PCI) of chronic total occlusions (CTO) can be challenging with variable success rates.¹⁻³ Werner *et al.* found the significant improvement of the health status in CTO-PCI patients who had successful revascularization followed by stents implantation.⁴ Success of CTO-PCI depend on patient and lesion characteristics, the availability of equipments, techniques, and operator experience.⁵⁻⁸ The presence of lesion characteristics such as target vessel, ostial lesion, calcification, blunt stump, bending, bridging and retrograde collaterals are known as predictor of CTO-PCI success. Accurate pre-procedural assessment of lesion complexity can help pre-procedural planning. The presence of prediction score can provide objective tool to asses lesion complexity in order to improve procedural success.⁹

The first prediction score established was the Japan-CTO (JCTO) score.⁶ The accuracy of the J-CTO score for predicting final CTO-PCI success in contemporary practice has been questioned, as it was developed to predict the likelihood of successful antegrade guidewire crossing rather than final revascularization success.¹⁰⁻¹² Attempts to develop other scores have been made. The differences of CTO-PCI settings had consequences that scoring system established from one centre had lower performance when applied in other center. The prediction scores should ideally be used for estimating success in patients and operators similar to the ones used for their development.⁹ None of these prediction score has been established in Indonesian or South East Asia population. This study aimed to establish a prediction score of CTO-PCI revascularization success until stent implantation in Indonesian population especially in Dr. Kariadi Hospital population. Target vessel, ostial lesion, calcification, blunt stump, bending, bridging and retrograde collaterals were proposed to be the independent predictors of CTO-PCI success.

METHODS

Study design and patient population

The study was a cohort retrospective analysis of 200 consecutive patients treated with PCI for CTO of native coronary arteries during Januari 2018 to Januari 2019 in catheterization laboratory of Dr. Kariadi Hospital. Thenon-native vessels CTOs i.e in bypass graft, in stent restenotic, and in side branch were excluded from the study. The study protocol was approved by the local ethics committee.

Definitions

A CTO was defined as a native coronary artery occlusion without antegrade filling of the distal vessel other than

via collateral. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) antegrade flow equals to zero. The duration of the occlusion had to be more than 3 months, as estimated from the onset of clinical events including myocardial infarction (MI), sudden onset of worsening of chest symptoms, or evidenced by prior angiogram. When the duration of the occlusion was uncertain and the investigators had no clear evidence that it was <3 months, the patient was included in the analysis.¹³

Ostial location was defined as CTO lesion within 3 mm from the origin of the target vessel. The occlusion length was measured based on shoulder to shoulder distance. Lesion of ≥ 20 mm classified as long lesion. Presence of calcification in the CTO segment was defined if the lesion had visible densities before contrast injection. Bending was defined as a bend $\geq 45^\circ$ within the CTO body. The lesion was classified as blunt stump type if the occluded segment did not end in the shape of a funnel. Side branch was defined as the presence of side branch in the entry point of the occlusion. Bridging collateral was defined as the presence of antegrade collateral within the same coronary vessel. The measurement of the degree of retrograde collateral supply was performed using a collateral grading system according to the Rentrop classification. Rentrop grade 0 and 1 was classified as poor retrograde collateral filling. Success of CTO-PCI was defined as successful CTO revascularization with achievement of <20% residual diameter stenosis within the stented segment and restoration of TIMI grade 3 antegrade flow. The outcome of CTO-PCI procedures other than this definition was classified as failed CTO-PCI. All of these angiographic variables were quantitatively assessed by two observers using the RadiAnt DICOM Viewer 4.0.3 software package. Intraobserver and interobserver variability were measured using Kappa tests.

Statistical analysis

Clinical, angiographic, and procedural data were analyzed using descriptive statistics. Numerical values were expressed as mean \pm standard deviation (normally distributed data) or median and interquartile range (non-normally distributed data) and compared using independent student's t-test or Mann-Whitney U test, as appropriate. Categorical variables were expressed as frequencies or percentages and compared using chi square or fisher exact test, as appropriate. Univariate analysis were performed to identify angiographic parameters associated with CTO-PCI success. Variables with p value < 0.25 were entered into backward logistic regression analysis. The p value threshold were set at 0.05 to identify independent predictors of PCI success. Independent predictors were incorporated in the final model according to β -coefficient and standard error derived from the last steps of multivariate analysis. The calibration of the score was assessed using

Hosmer–Lemeshow statistic. The discriminatory performance of the model was validated using the receiver-operator characteristics (ROC) curves and the calculated area-under-the-curve (AUC). Statistical analysis were performed with SPSS version 22.0 (IBM corporation).

RESULTS

Baseline population and procedural outcomes

The study consisted of 200 native CTO PCI procedures using antegrade CTO-PCI approach. Procedural success was achieved in 155 (75.5%) of 200 procedures. Mean age

was 57.5 ± 8.3years and most of the patients were men (92%). There were no difference of patients clinical characteristics between the success and failed groups. The most common CTO-PCI target vessel was the left anterior descending artery (48.5%), followed by the right coronary artery (40%), and left circumflex artery (11.5%).(Table 1).

Score derivation

Compared with the success procedures, the failed ones were more likely to have blunt stump (69.4% vs 13.9%; $p<0.001$), bending (14.3% vs 1.3%; $p=0.001$), long lesion (36.7% vs 7.9%; $p<0.001$); calcification (32.7% vs 9.3%;

TABEL 1
Baseline characteristics

Variables	All subjects (n=200)	Success CTO-PCI (n=151)	Failed CTO-PCI (n=49)	p***
Clinical characteristics				
Age (year)*	57.52 ± 8.31	57.62 ± 8.43	57.20 ± 8.05	0.767
Male sex**	184 (92.0%)	137 (90.7%)	47 (95.9%)	0.199
Overweight–obese BMI**	144 (72.0%)	104 (68.9%)	40 (81.6%)	0.084
Diagnosed as stable angina**	97 (48.5%)	74 (49.0%)	23 (46.9%)	0.801
Diagnosed as heart failure**	78 (39.0%)	60 (39.7%)	18 (36.7%)	0.708
Diabetes Mellitus**	81 (40.5%)	62 (41.1%)	19 (38.8%)	0.777
Hypertension**	109 (54.5%)	83 (54.9%)	26 (53.1%)	0.816
Dyslipidemia**	101 (50.5%)	78 (51.7%)	23 (46.9%)	0.566
Smoker**	110 (55.0%)	81 (53.6%)	29 (59.2%)	0.498
Family history of CAD**	42 (21.0%)	34 (22.5%)	8 (16.3%)	0.355
Creatinine serum level (mg/dl)*	1.34 ± 1.19	1.36 ± 1.37	1.29 ± 0.3	0.644
Lesion characteristics				
Previous failed attempts**	7 (3.5%)	3 (1.9%)	4 (8.2%)	0.063
CAD3VD**	129 (64.5%)	96 (63.6%)	33 (67.3%)	0.632
Target vessel				
LAD**	97 (48.5%)	69 (45.7%)	28 (57.1%)	0.164
LCX**	23 (11.5%)	20 (13.2%)	3 (6.1%)	0.174
RCA**	80 (40.0%)	62 (41.1%)	18 (36.7%)	0.591
Ostial lesion**	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (2.0%)	0.431
Side branch**	66 (33.0%)	43 (28.5%)	23 (46.9%)	0.017
Bending**	9 (4.5%)	2 (1.3%)	7 (14.3%)	0.001
Calcification**	30 (15.0%)	14 (9.3%)	16 (32.7%)	0.000
Blunt stump**	55 (27.5%)	21(13.9%)	34 (69.4%)	0.000
Long lesion**	30 (15.0%)	12 (7.9%)	18 (36.7%)	0.000
Bridging collateral**	160 (80.0%)	126 (83.4%)	34 (69.4%)	0.033
Poor retrograde collateral filling**	14 (7.0%)	1 (0.6%)	13 (26.5%)	0.000

Note : *Mean ± SD; Median (min–max), ** n (%), *** signification difference between success and failed CTO-PCI groups

TABEL 2
Multivariate analysis

Variables	OR	95%CI (min-max)	p
Poor retrograde collateral filling	44.313	4.368 – 449.650	0.001
Blunt stump	11.530	4.620 – 28.774	0.000
Bending	7.002	0.818 – 59.907	0.076
Calcification	6.274	2.144 – 18.361	0.001
Long lesion	3.612	1.123 – 11.611	0.031

TABEL 3
The prediction score of CTO-PCI success

Variables	Score
Blunt stump	3
Calcification	2
Poor retrograde collateral filling	2
Long lesion	1
Bending	1

$p < 0.001$), side branch (46.9% vs 28.5%; $p = 0.017$), poor retrograde collateral filling (26.5% vs 0.6%; $p < 0.001$), and less likely to have bridging collateral that help visualization of distal lesion (69.4% vs 83.4%; $p = 0.033$). These variables were analyzed multivariately using a backward stepwise approach. Five parameters remained independently associated with procedural success as follow: long lesion (OR: 3.61; 95% confidence interval (CI): 1.12–11.61; $p = 0.031$), calcification (OR: 6.27; 95% CI: 2.14–18.36; $p = 0.001$), bending (OR: 7.0; 95% CI: 0.82–59.91; $p = 0.076$), blunt stump (OR: 11.53; 95% CI: 4.62–28.77; $p < 0.001$), and poor retrograde collateral filling (OR: 44.31; 95% CI: 4.37–449.65; $p = 0.001$) (Table 2). These independent predictors were scored according to the corresponding β -coefficient and standard error on the last step of backward stepwise logistic regression (Table 3).

The score ranged from 0 to 9 with decreased likelihood of succes from 95.3% in score 0 to 0.45% in score 9 (Figure 1). The cut-off point was ≥ 3 with sensitivity 73.5%; spesificity 84.8%; and positive predictive value 61.0%. Total score ≥ 3 were categorized as difficult lesion with probability to success $\leq 55.3\%$ and had 15.4 times probability to failure compared to total score < 3 ($p < 0.001$). The model provided good callibration as indicated by the non significant Hosmer–Lemeshow goodness of fit ($p = 1.0$). A receiver operating characteristic curve analysis of the score demonstated good discrimination in predicting CTO-PCI success (AUC ROC 0.88; 95% CI: 0.82–0.94, $p < 0.001$) (Figure 2).

DISCUSSION

Our prediction score developed from 200 native vessel CTO lesion underwent PCI in Indonesian population. This predictive score was established from antegrade approach CTO-PCI in order to predict successful stent deployment. The score established as follows: Blunt stump (3 points), calcification (2 points), poor retrograde collateral filling (2 points), long lesion and bending had 1 point each. Lesion characteristics consistently proved as predictors of CTO-PCI success. In this study we analyzed all factors previously studied for CTO-PCI success. Morino *et al* introduced Japan-CTO (JCTO) score consist of calcification, bending, blunt stump, long lesion, and prior failed attempts as predictors of successful guide wire crossing within 30 minutes.⁶ Our study found there were no difference of prior failed attempts in successfull and failed CTO-PCI as the J-CTO did. In respect to same Asian population, our study found different result from Busan CTO population where the age, gender, and target vessels were proved as predictor of CTO-PCI success.¹⁴

The presence of calcification led to difficulty to cross and dilate the CTO lesion and to deploy the stent.^{15–18} Blunt stump morphology at proximal cap made difficulty to probe the occlusion with a wire.¹⁹ In our study the blunt stump lesion also associated with more calcification and longer lesion ($p = 0.011$ and $p = 0.003$), while long lesion associated with more extensive coronary disease and frequent intimal dissection.²⁰ Rentrop collaterals grade < 2 reflect the poor distal vessel filling and made difficult for operator to visualize distal CTO lesion in order to cross the lesion antegradely.²¹ Poor retrograde collateral filling proved to be negative predictor of CTO-PCI success in our study (OR 44.31; $p = 0.001$). Bending had $p = 0.076$ and still stand with other significant variable in the last step of backward stepwise analysis as this variable may be had significant relation to CTO-PCI succes but had less significancy due to the sample size. Due to the consistent literature finding and this statistical reason we still put this variable a independent predictor.^{6,22} Side branch in the entry point of CTO lesion were not strong predictor while side

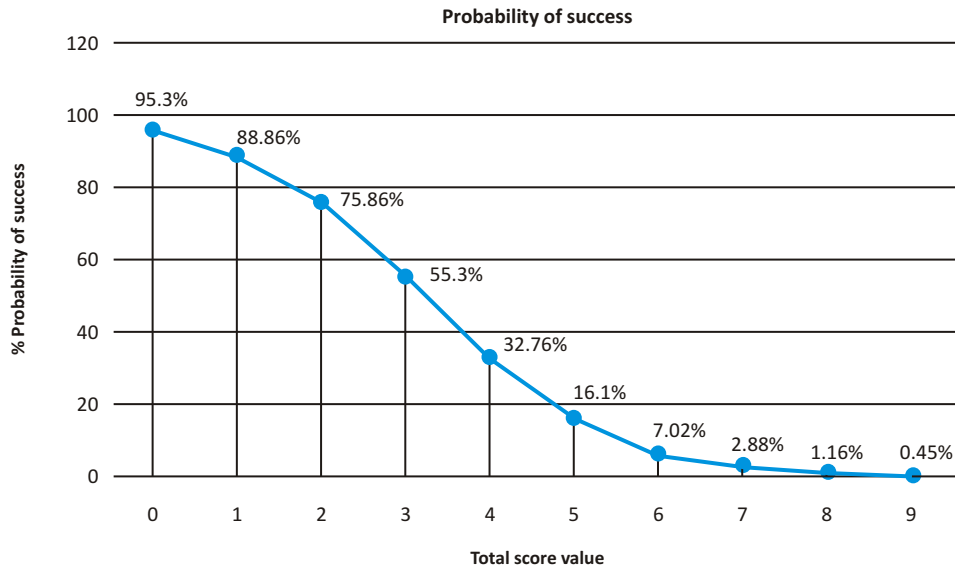


Figure 1. The probability of CTO-PCI success based on total score value

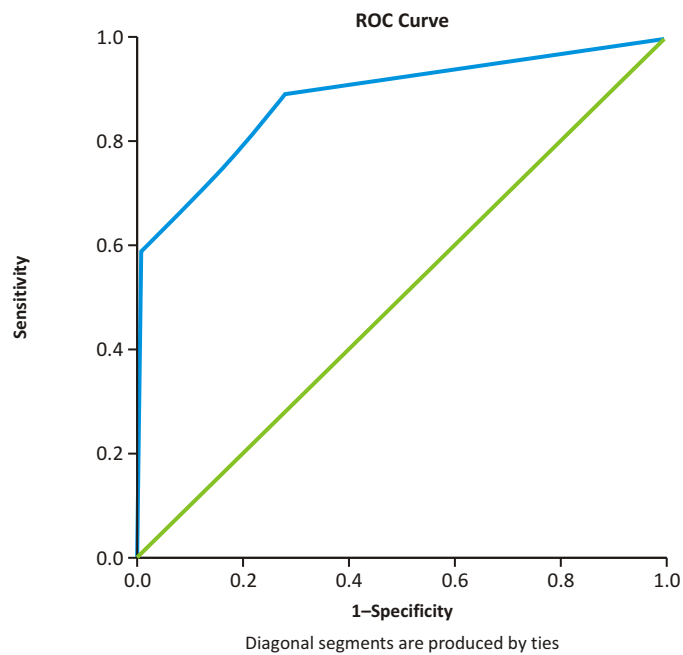


Figure 2. ROC AUC curve of the established prediction score

branch in the entry point with the presence of blunt stump found to be more significant independent predictor of CTO-PCI (OR 9.84; $p < 0.001$). There was no significant difference in CTO-PCI success rate with respect to the artery involved. different from earlier studies that found non-LAD lesion had higher complexity ie longer lesion, more tortuous, more calcification, and poor retrograde collateral.^{5,7,23} In our study these complex characteristics were not only identical in non-LAD vessel i.e non-LAD vessel had more bending lesion ($p = 0.022$), LAD vessel

had more calcification ($p < 0.001$), and no difference of lesion length and collateral quality between the two group ($p = 0.071$ and $p = 0.661$).

In our study the success rate of CTO-PCI using antegrade approach was 75.5%. Jin *et al* found the primary success using antegrade CTO-PCI was 73.5% in Korean patients.¹⁴ This result proved that antegrade CTO-PCI still had high procedural success. The hybrid CTO-PCI provided higher success rate but there has been infrequent adoption of the technique in developing

country due to the higher cost of the equipments needed.⁹ Our score might be applicable in contemporary local settings of CTO-PCI, especially in other centers where the antegrade CTO-PCI approaches were still common. The established score could predict the lesion difficulty level and the probability of success in order to help the operators to plan the strategies of CTO-PCI or to refer the patient to the hybrid/retrograde CTO-PCI centers.

Study limitation

This score system was established from data collected in a single center performed CTO-PCI commonly use antegrade approach. The sample size of our study might be smaller than other study. The applicability of the score needs to be validated in other centers. Summation lesion characteristics, dedicated devices, and operator skills were associated with CTO-PCI success.²⁴ As the technique and CTO-specific devices are evolving, the score will require updating in the future.

CONCLUSION

The score established in our study were aim to predict successful revascularization of CTO-PCI using antegrade approach in Indonesian population. The score model might be applicable in CTO-PCI centers where the retrograde or hybrid approach were rarely to use due to the higher costs of the later techniques. This model allows the identification of 2 subgroup score values corresponding to easy and difficult CTO lesion. The increasing score values correlate with lower probability of CTO-PCI success.

REFERENCES

- Azzalini L, Jolicoeur EM, Pighi M, Millán X, Picard F, Tadros V, *et al.* Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1128–1135.
- Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marza F, Garbo R, Contegiacomo G, *et al.* Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: Results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J* 2015; 36: 3189–3198a.
- Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D. Procedural Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 8: 245–53.
- Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, *et al.* A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018; 39: 2484–2493.
- Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguinetti F, Garot P, Untersee T, *et al.* A Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1540–1548.
- Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, *et al.* Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 213–221.
- Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, *et al.* Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions the PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 19.
- Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, *et al.* Angiographic Success and Procedural Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Chronic Total Occlusion Interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 128–136.
- Tajti P, Burke MN, Karpaliotis D, Alaswad K, Werner GS, Azzalini L, *et al.* Update in the Percutaneous Management of Coronary Chronic Total Occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 615–625.
- Nombela-Franco L, Urena M, Jerez-Valero M, Nguyen CM, Ribeiro HB, Bataille Y, *et al.* Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 635–643.
- Karatasakis A, Danek BA, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, *et al.* Comparison of various scores for predicting success of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 224: 50–56.
- Finn M, Kalra S, Kirtane AJ, Ali Z, Tang Y, Sapontis J, *et al.* JCTO and PROGRESS CTO scores performance in predicting technical and procedural success after CTO PCI: An analysis of the OPEN CTO multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: B207–B208.
- Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, *et al.* European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 2007; 3: 30–43.
- Jin C De, Kim MH, Kim SJ, Lee KM, Kim TH, Cho YR, *et al.* Predicting successful recanalization in patients with native coronary chronic total occlusion: The busan CTO score. *Cardiol* 2017; 137: 83–91.
- Khattab A, Meier B. Chronic Total Occlusion. In: *Textbook of Interventional Cardiology sixth edition*. Philadelphia: Elsevier, 2012, p. 312.
- Tran P, Phan H, Shah SR, Latif F, Nguyen T. Applied Pathology for Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *Curr Cardiol Rev* 2015; 11: 273–276.
- Karacsonyi J, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel M, *et al.* Impact of Calcium on Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 2017; 120: 40–46.
- Onuma Y, Tanimoto S, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, *et al.* Efficacy of everolimus eluting stent implantation in patients with calcified coronary culprit lesions: Two-year angiographic and three-year clinical results from the SPIRIT II study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 634–642.
- Dash D. Coronary chronic total occlusion intervention: A pathophysiological perspective. *Indian Heart J* 2018; 70: 548–555.
- Ahn J, Rha SW, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A. Impact of Chronic Total Occlusion Lesion Length on six-month angiographic and 2-year clinical outcomes. *PLoS One* 2018; 13: 111.
- Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Castaing M, Marza F, Tomasello SD. Percutaneous Coronary Revascularization for Chronic Total Occlusions A Novel Predictive Score of Technical

- Failure Using Advanced Technologies. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:911-922.
22. Maeremans J, Spratt JC, Knaapen P, Walsh S, Agostoni P, Wilson W, *et al.* Towards a contemporary, comprehensive scoring system for determining technical outcomes of hybrid percutaneous chronic total occlusion treatment: The RECHARGE score. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:192-202.
 23. Hasegawa T, Godino C, Basavarajaiah S, Takagi K, Rezq A, Latib A, *et al.* Differences in the clinical and angiographic characteristics of chronic total occlusion lesions in the three major coronary arteries. *J Interv Cardiol* 2014;27:44-49.
 24. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, *et al.* Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter United States registry). *Am J Cardiol* 2013; 112: 488-492.



Original Article

Antioxidant and Anti-inflammatory effect of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff extract Study on SOD and COX-2 serum of experimental hemorrhoids

Ignatius Riwanto, Eriawan Agung Nugroho, Neni Susilaningsih, Yan Wisnu Prajoko,
Parish Budiono, Sigit Adi Prasetyo, Abu Azhar

Division of Digestive Surgery, Dr. Kariadi General Hospital/Medical Faculty Diponegoro University, Semarang Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.515>

Diajukan: 31 Desember 2019
Diterima: 11 Februari 2020

Afiliasi Penulis:
Divisi Bedah Digestif,
RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Korespondensi Penulis:
Abu Azhar
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
abuazhar23dr@gmail.com

Background : The 1st, 2nd and small 3rd degree hemorrhoids are non-operatively treated by using anti-inflammatory and plebotonic medicines, high fiber diet and changing lifestyle. *Graptophyllum pictum* (L.) Griff (GP) is potential to be a hemorrhoid medicine (anti-inflammatory and plebotonic medicine) since its anti-inflammatory effect may be related to antioxidant property. The objectives of this study was to elaborate the anti-inflammatory and anti-oxidant effect of GP on experimental hemorrhoid in male Wistar rats.

Methods : A Randomized Controlled Trial Post-test only design in hemorrhoid-like rats using croton oil induced into the anus for 30 seconds each day for 3 consecutive days. 14 Wistar rats were randomly allocated into 2 groups. Group 1 got normal saline solution, while group 2 treated with GPE 100mg/Kg bw for 5 consecutive days. On the 9th experimental day, the blood was drawn for Elisa examination of COX-2 and SOD levels. As COX-2 and SOD normally distributed, pool t-test and product moment correlation was used for statistical analysis.

Results : All of Wistar rats were still alive. COX-2 levels (ng/ml) in the GPE group was 266.28±158.47, was significantly lower compared to control (595.21±68.92) ($p=0.000$). Serum SOD levels (ng/ml) in the GPE was 77.00±11.0, and was significantly higher than the control 28.00±4.00 ($p=0.02$). Correlation between COX-2 and SOD serum level was significantly strong negative correlation ($p=0.000$ and $r=-0.842$)

Conclusion : GPE at a dose of 100 mg/kg bw has antioxidant and anti-inflammatory effects on artificial hemorrhoids through decreased COX-2 levels, and elevated SOD levels. There is a strong negative correlation between SOD and COX-2 serum level.

Keywords : Graptophyllum pictum, hemorrhoids, Croton oil, COX-2, SOD

INTRODUCTION

Hemorrhoid is dilation and prolapse of anal cushion that provide complaints.¹ The main complaints of hemorrhoids are bleeding, the presence of anal lumps, itching and pain.² In Indonesia epidemiological data on hemorrhoids has never been reported.

Hemorrhoid treatment is very much determined by its degree. First, 2nd and small 3rd degrees are managed non-operatively, with high fiber intake, drinking of plenty water and medical treatment.¹⁻⁴ The medical treatment is drug that has anti-inflammatory and plebotonic effects. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) has already been proven to be effective to reduce the hemorrhoid symptoms.^{1,5,6} MPFF has been used extensively worldwide and already exist in Indonesia, but is not included in the national formulary yet.^{7,8}

Review by Singh et al, showed that purple leaf extract is useful as a stimulus for uterine contractions, has alkaline phosphatase enzyme activity against cell culture MC3T3E1 as a marker of osteoblast cell differentiation, inhibits plaque growth in teeth, anti-inflammatory activity, protection activities kidney and anti-diabetes.⁹ However, from above review, it is not mentioned the study regarding the benefits of purple leaves in the treatment of hemorrhoids.^{7,10,11}

Method to produce hemorrhoid in experimental Wistar rat has been done by several authors by using croton oil induction to the anus.^{12,13} By inducing croton oil, there will be an inflammatory processes which will cause increasing of serum COX-2.

This study aims to prove whether purple leaf extract has an antioxidant effect in terms of serum SOD levels and anti-inflammatory effects in terms of COX-2 serum in Wistar rats which were induced by croton oil.

METHODS

This experimental study was used a Randomized Controlled Trial Post-test only design in male Wistar rats that were induced to develop hemorrhoids-like conditions with induction of croton oil on their anus. The animal experimental was done in "Laboratorium Pengkajian dan Penerapan Teknologi" / LPPT (Research and applied technology Laboratory) of University of Gajahmada, Yogyakarta, Indonesia. The Wistar rat provided standard chow diet and housed in each groups at a room temperature (20°C degree) and treatment was conducted in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The animal experimental protocol was approved by Ethical Committee of Faculty of medicine, University of Diponegoro, Dr. Kariadi hospital Semarang Indonesia on September 25th 2017.

The croton oil was provided on line from Sigma Aldrich Company, catalog number C6719-10G. Croton oil for anal application was prepared by mixing

deionized water, pyridine, diethyl ether, and 6% croton oil in diethyl ether at a ratio of 1: 4: 5: 10. Male Wistar rat weight around 200 gr, were divided into 2 groups (each of 7), group I (control) anus was induced with 6% croton oil, 1.5 cm from the anal verge for 30 seconds per day for 3 consecutive days, then given a placebo (physiological saline) on day 4th for 5 consecutive days. Group II (group of purple leaves) induced with 6% croton oil, the same way with the control groups, but after that was given GPE at a dose of 100 mg / kgbw orally, on the day 4th for 5 consecutive days. GPE was prepared by the herbal medicine company, PT Sido Muncul, from purple leaf tree planted in the PT Sido Muncul Farm. On day 9th, blood were taken from retro-orbital and then Wistars were terminated. Blood then directly sent to LPPT for measuring levels of serum COX-2 (ng/ml) and levels of SOD (ng/ml) by means of Elisa. COX-2 and SOD serum were measured by the Elisa method using a ratio measurement scale. All data were ratio-scale and normally distributed so that the analysis carried out was the t-test and Pearson correlation.

RESULTS

Research had been carried out on 14 male Wistar rats, which were divided into 2 treatment groups; control and the group that was given GPE 100 mg / kg bw, each group of 7 rats, and still in good health until the end of the study. The mean (\pm SD) of body weight (gr) of control group was 173.84 (\pm 13.37) and the treatment group was 171.70 (\pm 13.10), and there was no significant differences ($p=0.833$). The COX-2 serum in the GPE group at a dose of 100 mg / kgbw was 266.28 (\pm 158.47) ng/ml, and it was significantly lower in comparison to control group 595.21 (\pm 68.92) ng/ml ($p=0.000$) (Fig. 1).

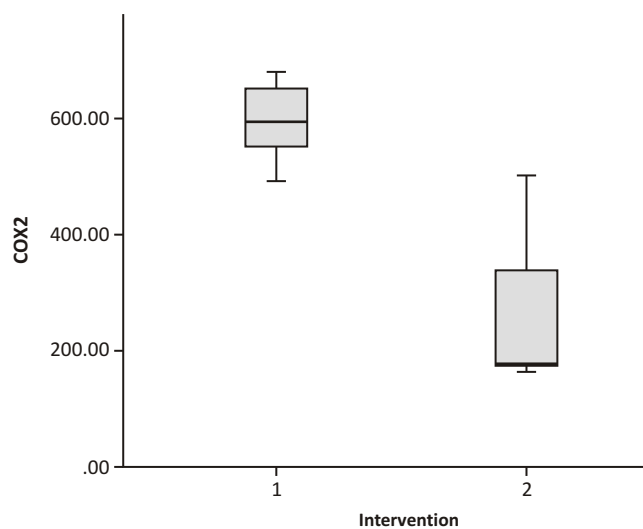


Figure 1. The mean (\pm SD) of COX-2 serum in the GPE group (group 2) was 266.28 (\pm 158.47) and in the control group (group 1) was 595.21 (\pm 68.92) ($p=0.000$)

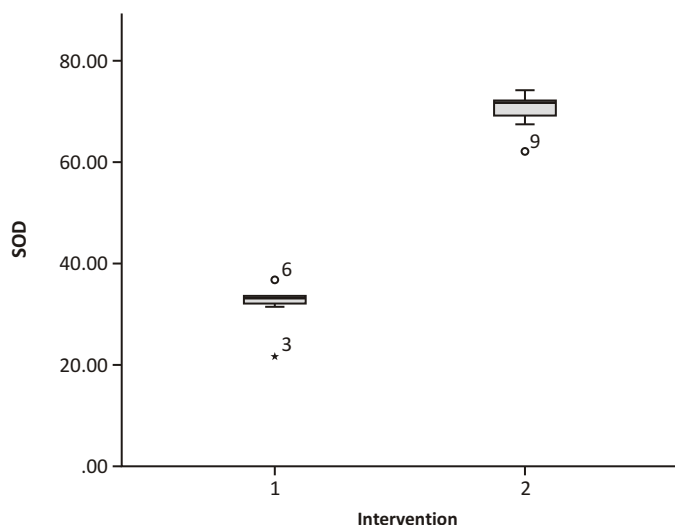


Figure 2. The mean (\pm SD) of SOD serum in the GPE group (group 2) was 77.00 (\pm 11.0), and it controls (group 1) was 28.00 (\pm 4.00) ($p=0.02$)

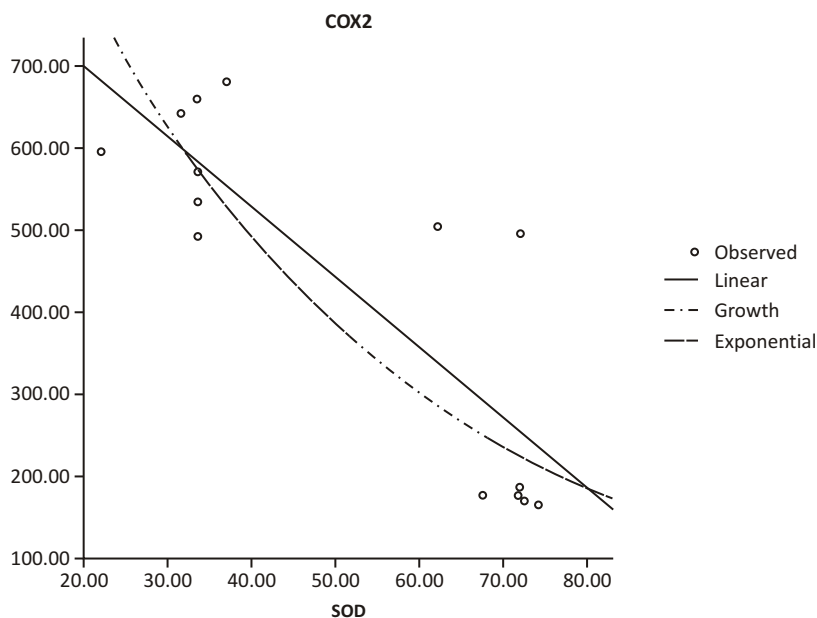


Figure 3. Correlation of COX-2 and SOD serum levels. Pearson correlation $r=-0.842$, $p=0.000$

The SOD serum in the GPE group at doses of 100 mg / kgbw (group 2) was 77.00 (\pm 11.0) ng/ml, and it was significantly higher than controls (group 1) 28.00 (\pm 4.00)ng/ml ($p=0.02$) (Fig.2). Assessment of the relationship between COX-2 serum and serum SOD levels was carried out using the Pearson correlation test. The Pearson test revealed a strong negative correlation between COX-2 and SOD serum ($r= -0,842$, $p=0.000$). Because the value of $p<0.05$, it was concluded that there was a significant correlation between COX-2 and SOD serum. (Fig3)

DISCUSSION

The phytochemical screening of the leaves of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff was carried out using the standard procedures which revealed the presence of flavonoids, steroids, tannins, coumarins, saponins, anthraquinones, phenolics and sugars.¹⁴ Phenolic compounds are known to possess the ability to reduce oxidative damage acting as antioxidants. They can trap the free radicals directly or scavenge them through a series of coupled reactions with antioxidant enzymes.¹⁵

TABEL 1
The percentage yield, total phenolic and flavonoid contents of different fractions of *G. pictum* (L.) Griff. leaves^a

Fractions	%yield (%w/w)	Total phenolic contents (mg GAE/g extract)*	Total flavonoid contents (mg QE/g extract)**
Hexane	36,67	1,69 ± 0,09	28,21 ± 0,04
Ethyl acetate	1,36	102,57 ± 0,19	22,45 ± 0,02
Butanolic	31,73	45,33 ± 0,23	9,02 ± 0,04
Aqueous	14,13	16,51 ± 0,16	2,02 ± 0,02

Note : *GAE: gallic acid equivalent, **QE: quercetin equivalent, Values are expressed as means of triplicate determinations ± SD

The phenolics and flavonoids of medicinal herbs contribute to the antioxidant activities of plants, and act as anti-inflammatory agents.¹⁶ Total phenolic and flavonoid levels can see in the table below (Table 1).¹⁴ Flavonoids have been evidently used to treat hemorrhoids because it can suppress the progressive symptoms and reduce the pain and inflammation as well as bleedings.¹⁷

The experimental induction of hemorrhoid in Wistar, has already been reported in previous studies by inducing of anus using croton oil.^{12,13} The inflammation is severe in the anorectal area and can be observed, both macroscopically and microscopically. In the control group, the anal area is relatively normal and healthy when compared to animals that receive croton oil which has anorectal bleed and necrosis.¹² In the inflammatory process, secretion from cytokines and growth factors occurs such as changes in beta growth factor, TNF- α , IL-1, IL-6, and Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NfKB). Secretion from cytokines and growth factors is a strong COX-2 inducer. During the initial inflammatory process, COX-2 acts as a vasodilator that causes swelling, edema, and pyrogenic effects.¹⁸ COX-2 is a pro-inflammatory enzyme and is the main target in the management of inflammatory diseases.¹⁵ In cases of inflammation that subside, serum COX-2 will also decrease. COX-2 expression was significantly higher in hemorrhoidal tissue than normal rectal mucosa and sub-mucosa.¹⁰ In this study the administration of purple leaf extract at a dose of 100 mg/kg bw was able to reduce serum COX-2 levels significantly lower than positive controls (Figure 1). This shows that the 100 mg/kg bw Purple Leaf Extract has anti-inflammatory effects through COX-2 inhibition.

In the inflammatory process, the tissue need for oxygen will increase, and if not fulfilled there will be a lot of superperoxide (a free radical product) be produced. To overcome the amount of superperoxide the body compensates by increasing the production of SOD which is an antioxidant enzyme that repairs cells and reduces the number of superoxide damage. SOD activity

experienced a significant decrease in recto-anal tissue in animals induced by croton oil.¹² In this study GPE administration at a dose of 100 mg / kgbw was able to increase serum SOD levels significantly higher than controls (Figure 2). This shows that GPE 100 mg / kg body weight has an antioxidant effect through increasing levels of SOD. This is consistent with research conducted by Gurel et al 2013 in Wistar rats using herbal cream (fig leaves + artichoke leaves + walnut skin + chestnut fruit).¹²

In hemorrhoids induced by croton oil there will be an inflammatory process¹² which will cause serum COX-2 which is a pro-inflammatory enzyme to increase.¹⁹ In addition to the increase in serum COX-2, inflammation will cause the formation of free radicals where superperoxide is a free radical that commonly occurs in the human body. With the formation of superperoxide, the body will compensate with the production of SOD. SOD is an enzyme that is antioxidant that repairs cells and decreases the number of damage caused by superoxide. In the inflammatory process, the formation of SOD will increase to accelerate the repair of the inflammatory process.¹² In this study found a strong negative correlation between serum COX-2 and serum SOD levels (Figure 3).

In the study of Faujdar, et al (2018), it shows that the hydroxy alcoholic extract of the skin of *Acacia ferruginea* DC which contains flavonoids and phenol can function as an anti-inflammatory in hemorrhoids induced with croton oil, and also functions as an antioxidant.²⁰

CONCLUSION

Purple Leaf Extract with a dose of 100 mg/kg bw provides an anti-oxidant and anti-inflammatory effect on artificial hemorrhoids which was carried out by anal induction of rats with crotonoil through decreasing COX-2 levels, and increasing SOD levels. There was also found a strong negative correlation between serum levels of SOD and COX-2.

REFERENCE

- Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of Gastroenterology*. 2019;32(3): 264–72
- Sun Z, Migaly J. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2016;29(1): 22–9
- Becheanu G. Hemorrhoid. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. 2017: pp.341–344. doi:10.1007/978-3-319-40560-5_1482
- Coello A, Mills E, Ansdell H, Yarto L, Zhou Q, Johanson JF, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;101(1): 181–8
- Aziz Z, Huin WK, Hisham B, Tang WL, Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 19(11): 152–1
- Brown SR. Haemorrhoids: an update on management. *Chronic Disease*. 2017;8(10): 141–7
- Puspitasari. Pengaruh pemberian ekstrak daun wungu (*Graptophyllum pictum* GRIFT) dan Pegagan (*Centella asiatica* L) pada penderita wasir di desa Payaman Solokuro Lamongan. Skripsi Program Studi D4 pengobat tradisional, Fakultas Vokasi Universitas Airlangga. 2016 [cited 25 June 25th 2018]. Available from : <http://repository.unair.ac.id/30804/>
- Hilmarni, Yohana Y, Rosi DH. Uji Toksisitas Ekstrak Daun Wungu (*Graptophyllum pictum*) Terhadap Profil Hematologi Mencit Putih. 2016; 10(4): 225–35
- Singh P, Khosa RL, Mishra G, Tahseen MA. A phytopharmacological review on *Justicia picta* (Acanthaceae): A well-known tropical folklore medicinal plant. (Review article) *Journal of Coastal Life Medicine*. 2015;3(12):1000–2
- Shanchez C, Chinn BT. Hemorrhoids. *Clinic In Colon and Rectal Surgery*. 2011 March; 24(1): 5–13
- Weber D, O'Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2017 Jul;22(3): 502–12
- Hashempur MH, Khademi F, Rahmanifard M, Zarshenas MM. An Evidence-Based Study on Medicinal Plants for Hemorrhoids in Medieval Persia. *Journal of Evidence-Based Complementary & Medicine*. 2017 Oct;22(4): 969–81
- Koca U, Aka C. Plants used in anatolian traditional medicine for the treatment of hemorrhoid. *Records of Natural Products*. 2017 Jan; 11(3): 235–50
- Jiangseubchatveera N, Liawruangrath S, Santiarworn D, Pyne SG. Phytochemical screening, phenolic and flavonoid contents, antioxidant and cytotoxic activities of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. *Chiang Mai Journal of Science*. 2017; 44 (1): 193–202.
- Ruiz-Ruiz JC, Matus-Basto AJ, Acereto-Escoffí P, Segura-Campos MR. Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey. *Food Agric Immunol*. 2017. doi: 10.1080/09540105.2017.1347148
- Nile SH, Keum YS, Jalde SS, Patel RV. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018: 32(1)
- Hashempur MH, Khademi F, Rahmanifard M, Zarshenas MM. An Evidence-Based Study on Medicinal Plants for Hemorrhoids in Medieval Persia. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017; 22(4): 969–81.
- Tingting Y, Lao X, Zheng H. Influencing COX-2 Activity by COX Related Pathways in Inflammation and Cancer. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2016; 16(15): 1230–43
- Ungaro F, Rubbino F, Danese S. Actors and Factors in the Resolution of Intestinal Inflammation: Lipid Mediators As a New Approach to Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 1331
- Faujdar S, Sati B, Sharma S, Pathak AK, Paliwal SK. Phytochemical Evaluation and Anti-Hemorrhoidal Activity of Bark of *Acacia ferruginea* DC. *J Tradit Complement Med*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.02.003>



Original Article

Hubungan Gambaran Histopatologi dan Derajat Konka Hipertrofi dengan Sumbatan Hidung pada Rinosinusitis Kronik

Anna Mailasari Kusuma Dewi¹, Rano Aditomo¹,
Riece Hariyati¹, Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹Bagian Ilmu Kesehatan THT–KL UNDIP – KSM THT–KL RSUP Dr. Kariadi

²KSM Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.516>

Diajukan: 17 Januari 2020

Diterima: 19 Februari 2020

Afiliasi Penulis:

Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL UNDIP
– KSM THT-KL RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:

Anna Mailasari Kusuma Dewi
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

anna_mailasari@yahoo.co.id

Latar belakang : Hidung tersumbat dapat disebabkan karena kelainan struktur hidung seperti deviasi septum, atresia koana, konka hipertrofi, celah palatum, hipertrofi adenoid, dan neoplasma. Dua puluh persen populasi dengan hidung tersumbat disebabkan konka hipertrofi. Konka hipertrofi merupakan pembesaran konka akibat bertambahnya ukuran sel konka, yang disebabkan hiperplasia dan hipertrofi lapisan mukosa dan tulang konka. Gambaran hipertrofi dan hiperplasi dapat dilihat melalui pemeriksaan histopatologi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan gambaran histopatologi dan derajat konka hipertrofi dengan sumbatan hidung pada pasien rinosinusitis kronik (RSK).

Metode : Desain penelitian korelasi dengan metode belah lintang pada pasien RSK dengan konka hipertrofi yang menjalani operasi Bedah Sinus Endoskopik Fungsional (BSEF) dan konkotomi. Derajat konka hipertrofi dinilai berdasarkan nasoendoskopi, sedangkan sumbatan hidung menggunakan kuesioner *Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman*.

Hasil : Karakteristik subyek penelitian sebanyak 33 orang, perempuan 60% lebih banyak daripada laki-laki 40%. Derajat sumbatan hidung ringan (30%), sedang (27%), berat (30%) dan sangat berat (13%). Konka hipertrofi terbanyak yaitu derajat 3 (54,5%). Hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi positif dengan nilai korelasi sedang antara derajat konka hipertrofi dengan derajat sumbatan hidung ($p=0,02$ dan $\rho = 0.404$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat sumbatan hidung dengan gambaran histopatologi konka inferior (hiperplasia sel goblet, pembentukan kelenjar submukosa, eosinofil, limfosit, neutrofil).

Simpulan : Derajat konka hipertrofi berpengaruh terhadap sumbatan hidung. Gambaran histopatologi konka hipertrofi tidak berpengaruh terhadap derajat sumbatan hidung pada pasien RSK.

Kata kunci : Rinosinusitis kronik, sumbatan hidung, konka hipertrofi

The relationship between histopathology and the degree of turbinate hypertrophy with nasal obstruction in chronic rhinosinusitis

Abstract

Background : Nasal congestion can be caused by abnormalities of nasal structures such as deviation of the septum, choanal atresia, turbinate hypertrophy, cleft palate, adenoid hypertrophy, and neoplasms. Twenty percent of the population with nasal congestion is due to turbinate hypertrophy. Turbinate hypertrophy is an enlargement of turbinate due to an increase in the size of turbinate cells, which is caused by hyperplasia and hypertrophy of the mucosal layers and turbinate bones. Description of hypertrophy and hyperplasia can be seen through histopathological examination. The purpose of this study was to determine the relationship between histopathological features and the degree of turbinate hypertrophy with nasal obstruction in patients with chronic rhinosinusitis (CRS).

Methods : The correlative study design with a cross-sectional method in CSR patients with turbinate hypertrophy who underwent Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) and turbinectomy. The degree of turbinate hypertrophy was assessed based on nasoendoscopy, whereas nasal obstruction used the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire. The hypothesis test used is the Spearman correlation test.

Results : The characteristics of the study subjects were 33 people, more women (60%) than men (40%). The degree of nasal obstruction is mild (30%), moderate (27%), severe (30%) and very severe (13%). Turbinate hypertrophy grade 3 was the most (54.5%). The analyzed using Spearman correlative test showed a positive correlation with a moderate correlation between the degree of turbinate hypertrophy with the degree of nasal obstruction ($p=0.02$ and $rho = 0.404$). There was no significant relationship between the degree of nasal obstruction with histopathological features of the inferior turbinate (goblet cell hyperplasia, the formation of submucosal glands, eosinophils, lymphocytes, and neutrophils).

Conclusion : The degree of turbinate hypertrophy affects nasal obstruction. Histopathological features of turbinate hypertrophy do not affect the degree of nasal obstruction in CSR patients.

Keywords : Chronic rhinosinusitis, nasal obstruction, turbinate hypertrophy

PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronik (RSK) merupakan inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal lebih dari 3 bulan, dengan gejala utama hidung tersumbat dan sekret mukopurulen.¹ Angka prevalensi RSK bervariasi, di Amerika Serikat didapatkan 16,8 % pertahun sedangkan di Eropa 10-30% dari populasi.² Jumlah pasien RSK di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama April 2017 – Maret 2018 sebanyak 1.670 kasus, dimana 315 kasus (18,8%) merupakan kasus baru yang dilakukan operasi Bedah Sinus Endoskopik Fungsional (BSEF).

Hidung tersumbat merupakan salah satu gejala utama rhinosinusitis, keluhan ini seringkali menjadi gejala dominan dari gangguan saluran pernafasan atas seperti rinitis alergi, rinosinusitis, rinitis kronik, dan polip hidung. Gejala hidung tersumbat terjadi apabila terjadi penyempitan rongga hidung yang mengakibatkan adanya hambatan aliran udara. Penyempitan rongga hidung dapat disebabkan adanya vasodilatasi atau sekresi mukus yang berlebih pada proses inflamasi, kelainan anatomi, infeksi serta pemakaian obat (*ACE inhibitor*, *Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs*, atau pil KB).⁷ Faktor anatomi yang dapat menimbulkan keluhan hidung tersumbat yaitu deviasi septum, atresia koana, konkka bulosa, cela hpalatum, hipertrofi adenoid, dan konkka hipertrofi.⁷ Pemeriksaan subjektif untuk hidung tersumbat menggunakan kuesioner seperti *Nasal Obstruction*

Symptom Evaluation (NOSE), *Nasal Congestion Score* (NCS), *Total Nasal Symptom Score* (TNSS), *Visual Analogue Score* (VAS), *Rhinosinusitis Outcome Measurement* (RSOM-31), *Sinonasal Outcomes Test* (SNOT-16,20,22). Pemeriksaan objektif menggunakan *Peak Nasal Inspiratory Flow* (PNIF) atau rinomanometri.⁸

Konka inferior yang membesar ireversibel disebut konkka hipertrofi, akibat hipertrofi atau hiperplasia lapisan mukosa dan tulang dari konkka inferior. Hipertrofi merupakan pembesaran dari organ atau jaringan karena ukuran selnya yang meningkat. Sebaliknya hiperplasia adalah pembesaran yang disebabkan oleh bertambahnya jumlah sel.³ Secara epidemiologi 20% populasi dengan obstruksi hidung kronik disebabkan oleh hipertrofi konkka pada suatu penelitian di Eropa.^{4,5} Jumlah pasien yang menjalani operasi konkka hipertrofi di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode April 2017 – Maret 2018 sebanyak 328 kasus.

Inflamasi kronik pada rinosinusitis melibatkan mukosa sinus dan rongga hidung termasuk konkka inferior yang menyebabkan pembesaran kelenjar mukosa dan akumulasi kolagen di bawah dasar mukosa hidung, sehingga menimbulkan keluhan hidung tersumbat akibat hipertrofi yang ireversibel.² Banyaknya kasus rinosinusitis kronik dengan konkka hipertrofi di RSUP Dr. Kariadi membuat peneliti tertarik untuk menganalisis apakah terdapat hubungan derajat dan gambaran histopatologi konkka hipertrofi dengan sumbatan hidung pada rinosinusitis kronik.

METODE

Penelitian korelasi dengan metode belah lintang di RSUP Dr. Kariadi bulan November 2018 – Februari 2019. Subyek penelitian adalah pasien RSK dengan konka hipertrofi yang menjalani operasi BSEF di RSUP Dr. Kariadi. Subyek yang sedang hamil, riwayat operasi hidung sebelumnya, kelainan kongenital hidung, keganasan, septum deviasi derajat 3 dan polip nasi derajat 3 tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Besar sampel penelitian ini dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk uji analitik korelasi ordinal tidak berpasangan. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diminta persetujuan tertulis setelah penjelasan sebelum operasi BSEF. Sampel konka inferior diambil saat operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi.

Gejala sumbatan hidung dinilai dengan kuesioner NOSE yang sudah tervalidasi. Terdiri dari 5 pertanyaan dengan skor penilaian 0–4 dan skor maksimal 20. Derajat konka hipertrofi dinilai berdasarkan nasoskopi, dengan skala penilaian derajat 1 (pembesaran 0–25%), derajat 2 (pembesaran 25–50%), derajat 3 (pembesaran 50–75%), dan derajat 4 (pembesaran >75%).⁶ Pemeriksaan histopatologi jaringan konka, dinilai derajat hiperplasia sel goblet, pembentukan kel. Submukosa, dan infiltrasi sel inflamasi (eosinofil, limfosit dan neutrofil).

Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan no. 036/EC/KEPK-RSDK-2018, dan persetujuan penelitian dari Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan no DP.02.01/I.II/6369/2018. Analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman*, penghitungan statistik menggunakan program computer.

HASIL

Hasil penelitian didapatkan 35 pasien dengan rinosinusitis kronik dan konka hipertrofi yang menjalani operasi BSEF. Karakteristik subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 33 pasien, hasil derajat konka hipertrofi dan derajat sumbatan hidung menggunakan kuesioner NOSE pada Tabel 1. Subyek penelitian berusia 18 – 55 tahun, dengan jumlah perempuan lebih banyak daripada laki-laki.

Keluhan sumbatan hidung terbanyak adalah derajat sumbatan berat sebanyak 10 pasien, dan 18 pasien dinyatakan memiliki konka hipertrofi derajat 3. Gambaran histopatologi konka inferior yang dinilai adalah hiperplasia sel goblet, pembentukan kelenjar submukosa, dan infiltrasi sel inflamasi (eosinofil, limfosit, dan neutrofil). Hiperplasia sel goblet ditemukan terbanyak adalah derajat 3 (16 subyek), pembentukan kelenjar submukosa terbanyak adalah derajat 2 (17 subyek), infiltrasi sel inflamasi yang meliputi

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Variabel	n
Jenis kelamin	
Laki-laki	13
Perempuan	20
Umur	
< 20	9
20 – 29	8
30 – 39	3
40 – 49	6
50 – 55	7
Septum deviasi	
Derajat 1	15
Derajat 2	18
Rinitis alergi	
Ya	6
Tidak	27
Terpapar rokok	
Ya	10
Tidak	23
Sumbatan hidung	
Ringan	10
Sedang	9
Berat	10
Sangat berat	4
Konka hipertrofi	
Derajat 1	1
Derajat 2	13
Derajat 3	18
Derajat 4	1

eosinofil, terbanyak derajat 0 (23 subyek), limfosit sebanyak 8 subyek (derajat 2), dan neutrofil yang terbanyak adalah derajat 0 (19 subyek).

Faktor yang mempengaruhi seperti septum deviasi derajat 2 sebanyak 18 orang. Faktor lainnya adalah rinitis alergi sebanyak 6 orang, dan yang merokok / terpapar rokok sebanyak 10 orang.

Tabel 3 merupakan analisis variabel derajat konka hipertrofi dan derajat sumbatan hidung. Hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi positif dengan nilai korelasi sedang antara derajat konka hipertrofi dengan derajat sumbatan hidung

($p=0,02$ dan $\rho = 0,404$). Analisis variabel derajat sumbatan hidung dengan gambaran histopatologi konka inferior (hiperplasia sel goblet, pembentukan kelenjar submukosa, eosinofil, limfosit, neutrofil) menunjukkan korelasi negatif antara berat derajat sumbatan hidung dengan pembentukan kelenjar submukosa dengan nilai signifikansi $p=0,039$ dan nilai korelasi $\rho = -0,361$. Hubungan antara derajat sumbatan hidung dengan hiperplasia sel goblet, dan infiltrasi sel inflamasi (eosinofil, limfosit dan neutrofil) tidak signifikan dengan masing-masing nilai signifikansi $p=0,443$, $p=0,554$, $p=0,079$ dan $p=0,567$.

DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan bahwa derajat konka hipertrofi mempunyai korelasi yang cukup dengan peningkatan derajat sumbatan hidung. Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa terdapat hubungan antara sumbatan hidung dengan temuan endoskopi seperti adanya polip hidung, edema, sekret dan krusta.⁹ Gejala hidung tersumbat terjadi karena adanya inflamasi yang menyebabkan aliran udara yang terhambat akibat penyempitan rongga hidung. Rinosinusitis merupakan salah satu penyebab terjadinya inflamasi kronik pada mukosa yang menyebabkan vasodilatasi dan sekresi mukus, adanya kelainan struktural anatomi dapat semakin mempersempit rongga hidung.^{7,10} Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap aliran udara hidung optimal yaitu jalur rongga hidung yang paten, transport mukosiliar yang berfungsi baik, fungsi reseptor aliran udara yang normal, dan tidak ada inflamasi mukosa. Kelainan dari salah satu hal tersebut akan menimbulkan sensasi berkurangnya aliran udara hidung. Aliran udara yang melalui hidung, akan dirasakan oleh konka menjadi aliran non-laminer dan temperatur udara berubah yang diatur oleh thermoreseptor dingin trigeminal dan mengatur sensasi dari aliran udara dan sumbatan hidung. Konka inferior hipertrofi akan memperparah hal tersebut, karena mempengaruhi luas penampang dari katup hidung dan membuat bagian hidung menjadi sempit.^{7,10}

Pada penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan bermakna antara derajat sumbatan hidung dengan hiperplasia sel goblet, infiltrasi sel inflamasi eosinofil, limfosit, neutrofil. Pada penelitian sebelumnya, kontribusi yang paling besar dari penebalan konka inferior hipertrofi adalah lapisan mukosa media sebesar sedangkan lapisan mukosa inferior hanya sebesar. Lapisan mukosa media dari konka hipertrofi memiliki sel inflamasi dan kelenjar submukosa yang lebih banyak / lebar dibandingkan dengan konka inferior normal. Jalan nafas di hidung membenteng dari septum ke aspek medial dari konka inferior, hal ini dapat menjadi faktor utama sumbatan hidung.¹¹ Penelitian ini terdapat hubungan bermakna antara berat derajat sumbatan

TABEL 2
Karakteristik histopatologi konka inferior

Variabel	n
Hiperplasia sel goblet	
Derajat 0	4
Derajat 1	8
Derajat 2	6
Derajat 3	15
Pembentukan kelenjar Submukosa	
Derajat 0	5
Derajat 1	10
Derajat 2	17
Derajat 3	1
Infiltrasi sel inflamasi	
Eosinofil	
Derajat 0	23
Derajat 1	5
Derajat 2	1
Derajat 3	3
Derajat 4	1
Limfosit	
Derajat 0	5
Derajat 1	7
Derajat 2	8
Derajat 3	6
Derajat 4	7
Neutrofil	
Derajat 0	18
Derajat 1	7
Derajat 2	6
Derajat 3	2

hidung dengan sedikitnya pembentukan kelenjar submukosa. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa rinitis vasomotor hanya sedikit jumlah pembentukan kelenjar submukosa, namun pada aktivitas sekresi meningkat. Selain itu konka hipertrofi pada pasien rinitis vasomotor juga ditemukan planoseluler metaplasia. Selain hal tersebut, kemungkinan jumlah sampel penelitian belum memenuhi jumlah yang seharusnya dan dapat mempengaruhi hasil secara keseluruhan.

Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu waktu pengumpulan penilaian derajat konka hipertrofi

TABEL 3
Hubungan derajat sumbatan hidung dan gambaran histopatologi

Variabel	<i>p</i>	<i>rho</i>
Konka Hipertrofi Sumbatan Hidung	0,02*	0,4
Sumbatan hidung Hiperplasia sel goblet	0,443	-0,1
Sumbatan hidung Pembentukan Kel Submukosa	0,039	-0,3
Sumbatan hidung Eosinofil	0,554	0,1
Sumbatan hidung Limfosit	0,079	-0,3
Sumbatan hidung Neutrofil	0,567	0,1

Keterangan : uji korelasi *Spearman's*, *signifikan ($p < 0,05$)

dengan skoring sumbatan hidung tidak dalam waktu yang sama (homogen). Hal tersebut tidak kami lakukan pada penelitian ini karena pemeriksaan nasoendoskopi hanya pada saat jam kerja yang tidak dapat disesuaikan dengan saat munculnya keluhan pasien. Derajat sumbatan hidung pada penelitian ini menggunakan *NOSE scale* yang merupakan pemeriksaan subjektif, perlu penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan objektif untuk mendapatkan hasil yang lebih tepat.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara derajat konka hipertrofi dengan sumbatan hidung pada RSK, tetapi tidak terdapat hubungan antara gambaran histopatologi konka hipertrofi dengan sumbatan hidung pada RSK. Disarankan penelitian lebih

lanjut mengenai derajat sumbatan hidung RSK dengan konka hipertrofi dengan menggunakan pemeriksaan yang lebih obyektif (rinomanometri atau rinometri akustik).

DAFTAR PUSTAKA

- Walsh WE, Kern RC. Sinonasal Anatomy, Function, and Evaluation. In: Bailey BJ, Johnson JT, editors. Head and neck surgery - otolaryngology. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 359-69.
- Ponikau J, Sherris D, Kephart G. Features of airway Remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112: p.877-82.
- Farmer SEJ, Eccles R. Chronic inferior turbinate enlargement and implications for surgical intervention. *Rhinology* 2006; 44: p.234-8
- Mrig S, Agaward AK, Passey JC. Preoperative computed tomographic evaluation of inferior nasal concha hypertrophy and its role in deciding surgical treatment modality in patients with deviated nasal septum. *Int J Morphol* 2009; 27(2): p.503-6
- Sapci T *et al.* Evaluation of radifrequency thermal ablation results in inferior turbinate hypertrophies. *Laryngoscope*;117: p.623-7
- Camacho M, Zaghi S, Certal V, Abdullatif J, Means C, Acevedo J, *et al.* Inferior turbinate classification system, grades 1 to 4: Development and validation study. *Laryngoscope.* 2015; 125: p.296-302.
- Naclerio R, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med.* 2010;3: p.47.
- Van Spronsen E, Ingels KJ O, Jansen H, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: Using the new grade system. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(7): p.820-33.
- Proimos EK, Kiagiadaki DE, Chimona TS, Seferlis FG, Maroudias NJ, Papadakis CE. Comparison of acoustic rhinometry and nasal inspiratory peak flow as objective tools for nasal obstruction assessment in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2015;53(1). p.66-74.
- Hsu DW, Suh JD. Anatomy and Physiology of Nasal Obstruction. *Otolaryngol Clin N Am.* 2018. p.2-18
- Berger G, Gass S, Ophir D. The Histopathology of the hypertrophic inferior turbinate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132: p.588-594.



Original Article

Kombinasi Suplementasi Omega 3 dengan Restriksi Kalori Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada VEGF dan Re-Epitelisasi

Doglas Rama Bayu Ardha¹, Edi Dharmana¹, Erik Prabowo²

¹Program Studi Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²KSM Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.517>

Diajukan: 26 Februari 2020
Diterima: 08 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Magister Biomedik,
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Doglas Rama Bayu Ardha
Jl. Prof. Soedarto Tembalang,
Kec. Tembalang, Kota Semarang,
Jawa Tengah 50275

E-mail:
doglasramabayuardha@gmail.com

Latar belakang : Cedera sel yang luas pada luka bakar melepaskan banyak mediator inflamasi. Respon tubuh yang berlebihan pada keadaan tersebut akan memperberat kerusakan sel yang sudah terjadi. Nutrisi (lemak) yang cukup seperti omega 3 dapat membantu proses penyembuhan luka serta mencegah infeksi pada luka supaya tidak menjadi luka kronis. Maka dari itu peneliti memilih judul penelitian tentang efektifitas kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley*, ditinjau dari VEGF dan Re-epitelisasi. Untuk mengetahui tingkat efektifitas suplementasi Omega 3 dan restriksi kalori pada penyembuhan luka bakar.

Metode : Peneliti dalam melakukan penelitian menggunakan metode penelitian eksperimental dengan menggunakan 1 kelas kontrol dan 3 kelas perlakuan tikus *Sprague Dawley*, yang diinduksi luka bakar kemudian diberi perlakuan, dan diamati secara berkala.

Hasil : Didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diuji dengan *one way ANOVA* mempunyai nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dan uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1, 2, 3, dan kelompok kontrol $p = 0,025$; $0,004$; $0,004$; $0,004$; $0,004$, nilai $p < 0,05$. Dan uji *Games-Howell* ditunjukkan pada kolom rerata \pm SD jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} < 0,05$) $K1 = 23,3587a \pm 0,57556$; $P1 = 17,1015b \pm 2,60108$; $P2 = 124,1503c \pm 15,30168$; $P3 = 237,5053d \pm 0,78263$.

Simpulan : Kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley*.

Kata kunci : Penyembuhan Luka bakar, Sprague Dawley, Omega 3, Restriksi Kalori

The combination of omega-3 supplementation and calorie restriction in burn wound healing in Sprague Dawley mouse : A study on VEGF and re-epithelialization

Abstract

Background : Extensive cell injury to burns releases inflammatory mediators. It's led to excessive body response and cause aggravate cell damage that has already occurred. Adequate nutrients (fat) like omega 3 can help the healing process and prevent infection in wounds to become chronic. Therefore the researchers chose the title of the study of the effectiveness combination omega-3 supplementation with calorie restriction for burns in Sprague Dawley rats, in terms of VEGF and Re-epithelialization. To determine the effectiveness of Omega 3 supplementation and calorie restriction when healing burns.

Methods : The researchers using experimental research methods with 1 control and 3 training classes of Sprague Dawley mice, which were induced by burns were then observed periodically.

Results : The results showed a significant difference between the control group and the treatment group tested by one way ANOVA having a value of $p = 0.000$ ($p < 0.05$), and the Mann-Whitney test found a significant difference between the treatment groups 1, 2, 3, and the control group $p = 0.025$; 0.004 ; 0.004 ; 0.004 ; 0.004 , p value < 0.05 . And the Games-Howell test is shown in the mean column \pm SD if it contains different letters it means there is a significant difference (p -value < 0.05) $K1 = 23.3587a \pm 0.57556$; $P1 = 17.1015b \pm 2.60108$; $P2 = 124,1503c \pm 15.30168$; $P3 = 237.5053d \pm 0.78263$.

Conclusion : The researchers concluded that the combination of omega-3 supplementation with calorie retention had a significant effect on burn healing in Sprague Dawley rats.

Keywords : Burn Healing, Sprague Dawley, Omega 3, Calorie Restriction

PENDAHULUAN

Cedera sel yang luas pada luka bakar akan melepaskan banyak mediator inflamasi. Respon tubuh yang berlebihan pada keadaan tersebut akan memperberat kerusakan sel yang sudah terjadi dan dapat menyebabkan luka kronis.² Hal tersebut tentunya berpengaruh terhadap produktifitas pasien dan lama waktu rawatan yang berdampak pada meningkatnya biaya pemeliharaan kesehatan.¹⁻³ Data dari *US Wound Registry* di Amerika Serikat pada tahun 2012 menunjukkan bahwa prevalensi luka kronis pada seluruh populasi di Amerika Serikat cukup rendah yaitu 2%, namun anggaran biaya yang dihabiskan setiap tahun untuk perawatan dan pengobatan lebih tinggi jika dibandingkan dengan penyakit lainnya. Sedangkan di Indonesia prevalensi luka bakar yang berujung pada kematian terdapat 250 kasus yang dilaporkan.^{4,5,15} Maka dari itu upaya untuk mencegah suatu luka bakar menjadi luka kronis sangat penting.¹ Proses penyembuhan luka sendiri dipengaruhi beberapa faktor salah satunya nutrisi atau sering disebut imunonutrisi, yang didefinisikan sebagai nutrisi spesifik untuk memodulasi sistem imun pada saat terjadi proses cedera.⁷ Selain itu beberapa penelitian menyimpulkan bahwa pembatasan asupan kalori (kalori restriksi) juga mempercepat proses penyembuhan luka, karena ekspresi gen stres oksidatif dan stres amelioratif tingkat seluler saat terjadi cedera jaringan dapat ditekan sehingga meningkatkan kemampuan regenerasi sel pasca cedera.⁷ Pada saat mengalami cedera yang serius sumber utama energi yang dipakai oleh tubuh adalah lemak, salah satunya ialah Omega-3. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa

pemberian Omega-3 dengan dosis tinggi 352 mg/kg/hari dan Restriksi kalori memiliki pengaruh terhadap proses penyembuhan luka.^{7,8} Perbedaan hasil penelitian tersebut mendorong peneliti melakukan penelitian eksperimental pada hewan coba tikus galur *Sprague Dawley* untuk menilai efektivitas imunonutrisi omega-3 dan kalori restriksi yang dilakukan sesudah perlakuan luka bakar terhadap proses penyembuhan luka ditinjau melihat VEGF dan reepitelisasi.

Hipotesis penelitian ini adalah kombinasi suplementasi Omega 3 dan restriksi kalori dapat mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley* di tinjau dari peningkatan VEGF dan reepitelisasi. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian suplementasi omega-3 dan restriksi kalori terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley* ditinjau dari VEGF dan Re-epitelisasi. Dengan harapan dapat menurunkan lama perawatan dengan mempercepat proses penyembuhan luka.

METODE PENELITIAN

Peneliti menggunakan metode penelitian eksperimental dengan 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus *Sprague Dawley* sesuai dengan kriteria besaran sampel WHO. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi : Tikus *Sprague Dawley* jantan dan sehat berusia rata-rata 12 minggu dengan berat badan 200–250 gram. Sedangkan tikus yang mati saat perlakuan, memiliki abnormalitas anatomis, dan menunjukkan perubahan perilaku selama masa penelitian

akan dimasukkan dalam kriteria sampel yang dieksklusi. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian Hewan Bagian Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan diamati di Departemen Patologi Anatomi, FK Universitas Brawijaya Malang selama satu bulan sejak Oktober 2019–November 2019.

Tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi akan diaklimatisasi dan induksi luka bakar, kemudian dibagi ke dalam 4 kelompok secara acak. Kelompok 1 diberikan diet *ad libitum* selama 14 hari, kelompok 2: diberikan diet restriksi kalori selama 14 hari, kelompok 3: diberikan suplementasi omega 3 selama 14 hari, kelompok 4: diberikan suplementasi omega 3 serta diet restriksi kalori selama 14 hari. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus. Kemudian diamati secara makroskopis pada hari ke 5,7,10, 14. Makroskopis pada hari ke 21 pada fase proliferasi untuk mengukur proses reepitalisasi luka.

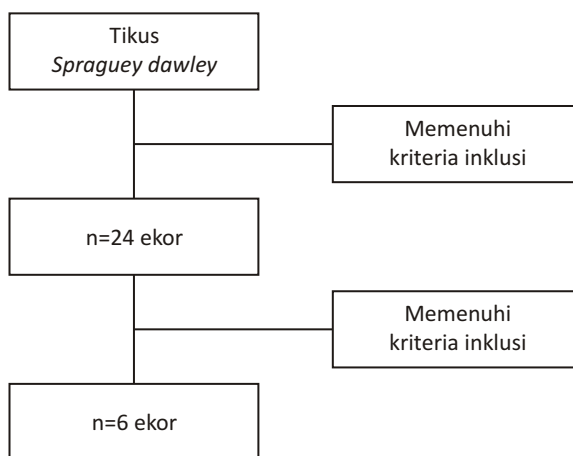
Variabel pada penelitian ini terdiri dari variabel bebas yaitu pemberian suplementasi omega 3 dan pemberian restriksi kalori, dan variabel terganggunya yaitu jumlah VEGF dan Reepitelisasi. Kadar VEGF dievaluasi dengan metode *enymed linked immunosorbent assay* (ELISA). Reepitelisasi diketahui dari pengukuran ketebalan epitelisasi normal antara 75–150 µm yang diukur pada hari ke 21 setelah luka bakar dimana masih fase proliferasi pada tikus secara mikroskopis. Setelah hasil dari pengukuran kadar VEGF, dan reepitalisasi didapat, kemudian dicatat dan dianalisis secara

deskriptif. Sebelum dilakukan uji hipotesis, Data hasil pengukuran VEGF, dan reepitelisasi dalam penelitian ini tidak diukur tingkat kesepakatan antar pengamat (*inter-rate reliability*) menggunakan koefisien Cohen's kappa. Hasil pengukuran di uji hipotesis menggunakan program SPSS 20. Data deskriptif akan disajikan dalam bentuk tabel dengan menyajikan data rerata dan standar deviasi. Uji normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro–Wilk*. Sedangkan uji hipotesis dilakukan uji hipotesis untuk variabel kategorik tidak berpasangan >2 kelompok dan numerik yaitu dengan *One Way Anova*, dan alternative uji hipotesis *Kruskal Wallis*. Data dianggap bermakna apabila nilai $p \leq 0,05$. Interval kepercayaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 95%.

Penelitian ini menggunakan hewan coba dan menerapkan *animal ethics*. *Animal ethics* diperoleh dari pengajuan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan nomer *Ethical Clearance* No. 144/EC/H/KEPK/FK.UNDIP/XI/2019. Perlakuan pada hewan disesuaikan dengan standar pemeliharaan binatang dan pelaporan penelitian disesuaikan dengan NC3R ARRIVE *Guidelines for Animal Research*.

HASIL

Dua puluh empat sampel yang telah diberi perlakuan dan diamati kadar VEGF dan reepitelisasinya kemudian dilakukan uji statistik pada ke 4 kelompok perlakuan



Gambar 1. Alur penelitian

TABEL 1
Hasil dan analisa data berat badan tikus

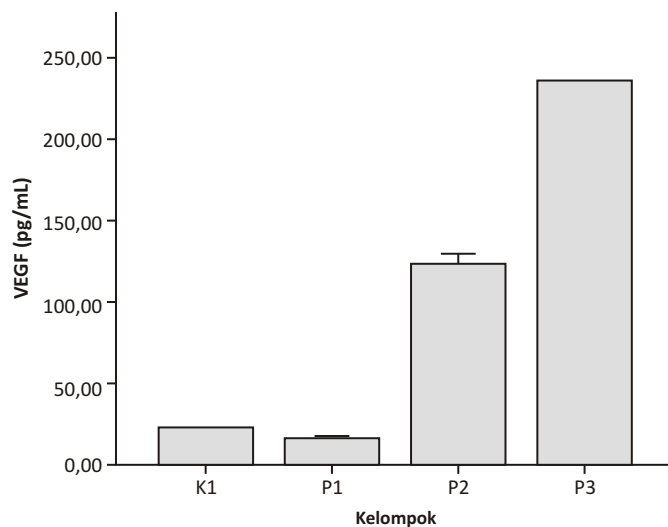
BB Tikus (gram)	K1	P1	P2	P3	p value
Median	131,50	125	134	125	0,466
Min – Max	105 – 188	125 – 145	128 – 168	110 – 150	

Keterangan: Uji *Kruskall Wallis* berat badan tikus *Sprague Dawley*, dengan uji ini, tampak bahwa $p > 0,05$ lalu dilakukan *Post Hoc* dengan uji *Mann–Whitney* sehingga bisa dinyatakan berat badan tikus tidak berbeda secara signifikan

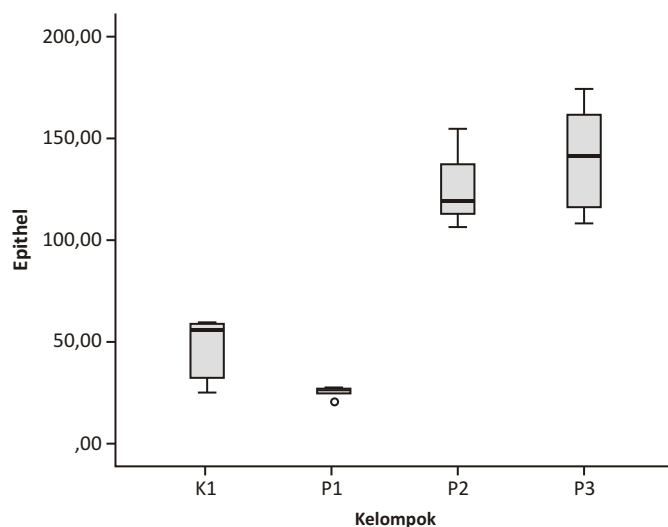
TABEL 2
Post Hoc Test Mann-Whitney Perbaikan Luka Bakar

Perlakuan	K1	P1	P2
P1	0,025*	–	–
P2	0,004*	0,004*	–
P3	0,004*	0,004*	0,262

Keterangan : * memiliki perbedaan yang bermakna



Gambar 2. Grafik Kadar VEGF dari masing-masing kelompok



Gambar 3. Grafik *boxplot* perbandingan perbaikan luas luka bakar masing-masing kelompok

tikus *Sprague Dawley* : yaitu kelompok tikus yang diberikan luka bakar dan diberikan pakan normal sesuai kebutuhan tetapi tidak diberikan omega 3 maupun restriksi kalori (K1), kelompok tikus yang diberikan

restriksi kalori (P1), kelompok tikus yang diberikan suplementasi omega 3 (P2), dan kelompok tikus yang diberikan suplementasi omega 3 dan restriksi kalori (P3) didapatkan penurunan kadar VEGF secara signifikan

pada kelompok (P1) jika dibandingkan (K) sebesar 23,3587 pg/mL berbanding 17,1015 pg/mL. Pemberian omega-3 pada masing-masing kelompok luka bakar dengan atau tanpa restriksi kalori menunjukkan pengaruhnya, dimana kadar VEGF cenderung naik. Tampak bahwa pemberian omega 3 tanpa restriksi kalori, menaikkan kadar VEGF secara signifikan, dengan nilai 124,1503 pg/mL berbanding 23,3587 pg/mL. Sedang pemberian omega 3 dengan restriksi kalori, menaikkan kadar VEGF secara signifikan, dengan nilai: 237,5053 pg/mL berbanding 23,3587 pg/mL. Dibuktikan dengan uji *One Way ANOVA* nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) pada interval kepercayaan (CI= 95%). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplementasi omega-3 berhasil secara signifikan menaikkan kadar VEGF plasma darah tikus model luka bakar dengan atau tanpa restriksi kalori.

Hasi uji statistik reepitalisasi luka bakar didapatkan nilai $p<0,001$ ($p<0,05$) dengan interval kepercayaan (CI=95%), yang artinya signifikan terdapat perbedaan perbaikan luas luka bakar antara dua kelompok pada uji *Kruskal Wallis*. Kemudian dilanjutkan *Post Hoc Test Mann-Whitney* tampak bahwa reepitelisasi luka bakar menurun secara signifikan pada kelompok (P1) dibandingkan dengan kelompok (K1), sebesar 26,9200 μm^2 berbanding 56,1950 μm^2 . Pemberian omega-3 pada masing-masing kelompok luka bakar dengan atau tanpa restriksi kalori menunjukkan pengaruhnya, dimana reepitelisasi luka bakar cenderung naik. Tampak bahwa pemberian omega-3 tanpa restriksi kalori (P2) reepitalisasi tampak naik secara signifikan, dengan nilai 118,9800 μm^2 dibandingkan dengan kelompok K1 dan P1. Sedangkan reepitelisasi luka bakar dengan pemberian omega-3 dan restriksi kalori (P3) tampak naik secara signifikan, dengan nilai 141,0800 μm^2 dibandingkan dengan kelompok K1 dan P1, sedangkan antara kelompok P2 dengan P3 tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 berhasil secara signifikan meningkatkan reepitelisasi tikus model luka bakar dengan atau tanpa restriksi kalori.

DISKUSI

Kadar VEGF dan re-epitelisasi luka bakar pada tikus yang mendapatkan suplementasi omega 3 dan atau restriksi kalori dibandingkan dengan yang mendapat diet ad libitum berbeda bermakna dengan kontrol negatif. Menurut Peng, dkk bahwa pemberian suplementasi omega 3 pada tikus meningkatkan re-epitelisasi dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu, pemberian suplementasi omega 3 juga meningkatkan kadar IL-6, IL-10 dan menurunkan kadar TNF-alfa. Sedangkan menurut Ishak, dkk pemberian suplementasi omega 3 juga meningkatkan deposisi kolagen, ekspresi kolagen-1, ekspresi hidrosoprolin, MCP-1, EGF, dan VEGF. VEGF berperan penting dalam proses angiogenesis yang

akan mempercepat penyembuhan luka.¹⁴ Sebagai mitogen spesifik sel endotel, keberadaan VEGF akan menginduksi NO dan Cgmp. Tingginya kadar VEGF menandakan bahwa proses angiogenesis sedang berlangsung dengan baik.

Pengaruh omega 3 terhadap penyembuhan luka bakar diamati juga dengan menilai reepitelisasi luka bakar pada jaringan kulit. Dari hasil pemeriksaan reepitelisasi luka bakar dengan pemberian suplementasi omega 3 pada masing-masing kelompok luka bakar dengan atau tanpa restriksi kalori menunjukkan pengaruhnya, reepitelisasi luka bakar cenderung meningkat dan bernilai secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan suplementasi omega 3. Hal ini dikarenakan omega 3 memiliki komponen biologis aktif untuk membantu penyembuhan luka. Sintesis sitokin proinflamatori dipengaruhi oleh konsentrasi omega 3. Keterlibatan asam lemak pada kesehatan epidermal menunjukkan bahwa pemberian omega 3 merupakan terapi yang dapat diberikan untuk memperbaiki respon inflamasi. Selain itu, omega 3 yang merupakan asam lemak tak jenuh berantai ganda merupakan sumber dari struktur dan fungsi membran sel.¹³ Yi-Chi Peng, *et al* melakukan penelitian mengenai pemberian emulsi lipid yang diperkaya dengan omega 3 mempercepat penyembuhan luka eksperimental pada tikus dengan kontrol placebo, dan ditemukan bahwa peningkatan reepitelisasi, peningkatan kadar IL-6, IL-10 dan peningkatan kadar VEGF pada grup tikus yang di berikan omega 3 dibandingkan dengan kontrol.¹³ Sama halnya dengan penelitian ini, ditemukannya peningkatan kadar VEGF pada kelompok yang diberikan Omega 3 dibandingkan dengan yang tidak diberikan.

Hasil analisa data antara kelompok yang diberikan suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori dengan kelompok yang diberikan suplementasi omega 3 tanpa restriksi kalori ditemukan tidak adanya perbedaan yang bermakna secara signifikan. Hal ini dikarenakan peran omega 3 sebagai anti-inflamasi. Omega 3 memiliki efek menghambat proses kemotaksis saat inflamasi. Pengaruhnya dalam menghambat kemotaksis neutrofil dan monosit ke lokasi inflamasi. Omega 3 menghambat kemotaksis dengan mengurangi ekspresi dan menjadi antagonis terhadap reseptor kemotraktans.¹² Sedangkan restriksi kalori akan menekan pembentukan radikal bebas dan respons inflamasi, teori radikal bebas berkaitan dengan *reactive oxygen species* (ROS) yang mana restriksi kalori dapat mengurangi reaktifitas dari lemak visceral dan akumulasi energi akan menginduksi inflamasi kronik.¹⁴ Sehingga kombinasi omega 3 dengan restriksi kalori dapat membantu dalam proses penyembuhan luka.

Hasil penelitian antara kelompok yang diberikan restriksi kalori saja dengan kelompok kontrol dan kelompok yang mendapatkan suplementasi omega 3

ditemukan adanya perbedaan bermakna dimana ditemukan bahwa kadar VEGF cenderung lebih rendah dibandingkan kelompok lain dan reepitelisasi luka bakar cenderung rendah dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini sejalan dengan penelitian Harrison, *et al* pada tahun 1991 dan Roth, *et al* pada tahun 1997 menunjukkan bahwa restriksi kalori memperlambat penyembuhan luka pada tikus.^{10,11} Proses perlambatan ini terjadi pada proses produksi kolagen dan penyembuhan luka secara keseluruhan pada tikus yang mengalami restriksi kalori.¹⁰ Pada penelitian lain juga memiliki hasil bahwa penyembuhan luka pada tikus yang mendapatkan restriksi kalori hampir sama hasilnya dengan kelompok kontrol. Menurut Nicole D. Hunt *et al* yang melakukan penelitian untuk menilai pengaruh penyembuhan luka pada tiga kelompok mencit. Kelompok perlakuan terdiri atas restriksi kalori, diet normal, dan restriksi kalori beberapa saat perlakuan luka yang dilanjutkan dengan diet biasa. Percobaan tersebut menyimpulkan penyembuhan luka yang paling cepat adalah pada kelompok restriksi kalori yang dilanjutkan dengan diet biasa disusul dengan kelompok diet normal dan restriksi kalori sepanjang percobaan.⁸ Sehingga perlu diteliti lagi efek dari kalori restriksi dengan memastikan kalori yang mana yang harus di restriksi, selain itu juga harus dipastikan berapa jumlah restriksi kalori yang baik untuk penyembuhan luka.

Keterbatasan penelitian ini terdapat pada higienitas masing-masing tikus yang tidak seragam, dimana hal tersebut berpengaruh dalam proses penyembuhan luka, perbedaan dalam pengambilan sampel jaringan luka yang tidak presisi, dan tidak dapat ditentukannya fase penyembuhan luka sedang terjadi pada hari ke empat belas pengambilan sampel tersebut karena proses penyembuhan luka pada tikus jenis *Sprague Dawley* ini mungkin berbeda dengan proses penyembuhan luka pada manusia.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori dapat meningkatkan kadar VEGF dan reepitelisasi luka bakar yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka bakar, secara bermakna dan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi larutan fisiologis dan makanan biasa, dan tidak ada perbedaan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan suplementasi omega 3 tanpa restriksi kalori.

Penelitian ini dapat dilanjutkan tidak hanya pada hewan coba tapi pada manusia untuk melihat pengaruh manfaat suplementasi omega 3 sebagai anti inflamasi pada tubuh manusia. Pada penelitian selanjutnya ada pembuktian untuk membuktikan mengenai komponen mana dari kandungan omega 3 yang berperan besar

terhadap proses penyembuhan luka. Melihat beberapa penelitian sebelumnya. Pengaruh restriksi kalori terhadap perbaikan luka yang kurang signifikan maka penelitian selanjutnya lebih menjelaskan jumlah kalori mana yang akan direstriksi dan jumlah restriksi kalori yang terbaik sehingga dapat diketahui komponen mana yang berperan besar terhadap proses penyembuhan luka. Dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan salep topikal antibiotik yang dioleskan pada luka bakar dari masing-masing kelompok untuk melihat dan lebih mengetahui apakah efek penyembuhannya bisa lebih cepat dan lebih baik lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bruncardi F C, Anderson DK, Billiar T R, Dunn DL. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition. New York : McGraw-Hill Education. 2015
2. Herndon DN. Total Burn Care [internet]. 2012 [diakses 7 September 2019] <https://ia800504.us.archive.org/4/items/TotalBurnCare4thEd./Total%20Burn%20Care%20%284th%20Ed.%29.pdf>
3. Rose LF, Chann RK. The burn wound microenvironment. *Advances in Wound Care* [internet]. 2016 [diakses 10 September 2019];5:3:106-118 DOI:10.1089/wound.2014.0536
4. Caroline EF, Carter MJ, Walker D, Thomsons B. Wound care outcomes cost among patient wound center : Data From the US Wound Registry. *Wounds* [internet] 2012 [diakses 12 September 2019] . 24 (1) : 10 - 17 . http://www.woundsresearch.com/files/wounds/WOUND_S_January2012_Fife.pdf
5. Hayati F, Maleki M, Maryam, Sardari K, *et al*. Influence of short-term, Repeated fasting on the skin wound healing of female mice. *Wounds* [Internet]. 2011. [diakses 12 September 2019] ; 23 (2): 38-43 <https://www.researchgate.net/publication/265204934>
6. BPJS Kesehatan. Info BPJS kesehatan media internal resmi BPJS Kesehatan Edisi VIII [internet]. Jakarta: BPJS Kesehatan. 2014 [diakses 20 September 2019]. <https://bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/>
7. Chow O, Barbul A. Immuno nutrition role in wound healing and tissue regeneration. *Advances In Wound Care* [internet], Januari 2012 [diakses 12 September 2019]; (3): 1: 46-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900114/>
8. Hunt ND, Lii GD, Zhu M, Levette A, Chachich ME *et al*. Effect of Caloric restriction and Refeeding on Skin wound healing in the rat [internet], September 2011 [diakses 12 September 2019]; 34:1453-1458. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037865>
9. Seltz O, Schurmann C, Hermes N, Müller E, Frank JPS, Goren I. Wound healing in mice with high fat Diet-or-ob Gene-Induced Diabetes-Obesity Syndromes: A Comparative Study. *Experimental Diabetes Research* [internet]. Des 2010 [diakses 12 September 2019] : 1 - 15 . <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2010/476969/DOI:10.1155/2010/476969>
10. Rajindar S. Sohal, Michael J. Forster. Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free radical biology and medicine*. Elsevier. Volume 73, August 2014, Pages 366-382.
11. Yeon Ja Choi. Shedding Light on the Effects of Calorie Restriction and Its Mimetics on Skin Biology. *Nutrients* 2020, 12, 1529; doi:10.3390/nu12051529
12. Xia J, Wu X, Yang Y, Zhao Y, Fang M, Xie W *et al*. SIRT1

- deacetylates RFX5 and antagonizes repression of collagen type I (COL1A2) transcription in smooth muscle cells. *BiochemBiophys Res Commun.* 2012;428(2):264–270.
13. Peng Y, Yang F, Subeq Y, Tien C, Chao Y, Lee R. Lipid Emulsion Enriched in Omega-3 PUFA Accelerates Wound Healing: A Placebo-Controlled Animal Study. *World J Surg.* 2017;42(6):1714–1720.
 14. Ishak W, Katas H, Yuen N, Abdullah M, Zulfakar M. Topical application of omega-3-, omega-6-, and omega-9-rich oil emulsions for cutaneous wound healing in rats. *Drug DelivTransl Re.* 2018;9(2):418–433.
 15. Anonim 2009. <http://www.lukabakar.org>. Pemutakiran Tatalaksana Perawatan Pasien Luka Bakar. Diakses tanggal 1 Oktober 2009.



Original Article

Ekspresi Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan *Digit Ratio* pada Pasien Meningioma

Teguh Iman Prakoso¹, Mohammad Thohar Arifin², Udadi Sadhana³,
Dik Puspasari³, Meira Dewi Kusuma Astuti³

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Bedah Saraf Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

³Bagian Patologi Anatomi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.518>

Diajukan: 26 Februari 2020

Diterima: 07 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Teguh Iman Prakoso
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

teguhimanprakoso0@gmail.com

Latar belakang : Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial primer yang dipengaruhi oleh keseimbangan hormon estrogen dan progesteron. *Digit Ratio* (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh paparan hormon androgen prenatal khususnya estrogen dan testosteron. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) pada pasien meningioma.

Metode : Penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional study*. Jumlah sampel sebesar 25 pasien meningioma yang dilakukan pemeriksaan ER dan PR. Pengukuran *Digit Ratio* dilakukan di poliklinik dan bangsal bedah saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Uji statistik menggunakan uji *Spearman*.

Hasil : *Digit Ratio* kanan, kiri dan selisih kanan-kiri dengan nilai rerata 1,0046; 1,0021 dan 0,0492. Uji *Spearman*, hubungan *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri dan Selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan PR didapatkan masing-masing nilai $p = 0,5$ ($r = 0,1$), $p = 0,8$ ($r = 0,1$), dan $p = 0,3$ ($r = 0,2$). Hubungan *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri dan Selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan ER didapatkan masing-masing nilai $p = 0,4$ ($r = 0,2$), $p = 0,5$ ($r = -0,1$), dan $p = 0,9$ ($r = 0,1$). Secara statistik terdapat hubungan yang sangat lemah antara *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri, selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan ER dan PR pada pasien meningioma

Simpulan : Terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma.

Kata kunci : Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron, *Digit Ratio*, Meningioma

Expression of estrogen receptors, progesteron receptors and *digit ratio* in meningioma patients

Abstract

Background : Meningiomas are primary intracranial benign tumors that are affected by the balance of estrogen and progesterone. Digit Ratio (2D: 4D) is strongly influenced by exposure to prenatal androgen hormones especially estrogen and testosterone. The objectives of this study was to determine the relationship between estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) with Digit Ratio (2D: 4D) in meningioma patients.

Methods : Analytical observational research with cross-sectional study design. The total sample of 25 meningioma patients who underwent ER and PR examinations. Digit Ratio measurements were performed at the clinic and neurosurgical ward of RSUP Dr. Kariadi Semarang. The Spearman test was used for the statistical test.

Results : Right, left and right-left difference digit ratio with mean value of 1.0046; 1,0021 and 0,0492. After Spearman test, the relationship between right Digit Ratio, left Digit Ratio and Difference between right and left Digit Ratio with PR was $p = 0.5$ ($r = 0.1$), $p = 0.8$ ($r = 0.1$), and $p = 0.3$ ($r = 0.2$). Correlation between right Digit Ratio, left Digit Ratio and Difference between left and right Digit Ratio with ER was $p = 0.4$ ($r = 0.2$), $p = 0.5$ ($r = -0.1$), and $p = 0.9$ ($r = 0.1$). Statistically there is a very weak relationship between right Digit Ratio, left Digit Ratio, difference between right and left Digit Ratio with ER and PR in patients with meningiomas.

Conclusions : There is a very weak relationship between estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) and Digit Ratio in meningioma patient.

Keywords : Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Digit Ratio, Meningioma

PENDAHULUAN

Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial primer yang paling sering dijumpai pada fasilitas kesehatan. Tumor ini berasal dari jaringan piameter dan arachnoid yang membungkus otak.¹ Terdapat sekitar 25% tumor intrakranial di Amerika terdiagnosis sebagai meningioma dan 13–26% di Indonesia.^{2,3} Meningioma tergolong terletak di intrakranial dan asimtomatik, sehingga dapat mengancam keselamatan jiwa.^{4,5} Prevalensi meningioma diperkirakan 97,5 dalam 100.000 penduduk Amerika.² Di Indonesia sendiri, insidensi pada perempuan 2 kali lebih tinggi daripada laki-laki. Hasil analisis dari *National Cancer Database* melaporkan *survival rate* 2–5 tahun pasien meningioma sekitar 81% dan 69%.⁴ Meningioma juga dikaitkan dengan *Body Mass Index* (BMI) dan diasosiasikan dengan tingginya aktivitas estrogen, progesteron, androgen dan *insulin-like growth factor*.⁶ Risiko terjadinya meningioma meningkat pada perempuan yang memiliki riwayat melahirkan lebih dari 3 kali dan pada wanita yang belum mencapai usia menopause. Keadaan ini mungkin disebabkan meningkatnya level progesteron dan estrogen, sehingga dapat disimpulkan bahwa kejadian meningioma dipengaruhi oleh hormon steroid.⁴

Dewasa ini, mulai banyak studi mengenai dampak paparan prenatal hormon steroid seperti yang dilakukan oleh Asztalos (2012) dan Manning dkk. (2014).^{7,8} Salah satu yang dikembangkan merupakan hubungan dengan perbandingan panjang jari tangan.^{8,9} Pengukuran *Digit Ratio*, atau lebih tepatnya *Second-to-Fourth* (2D:4D) ratio, yang merupakan tanda adanya

paparan hormon testosteron dan estrogen prenatal dan peningkatan sensitivitas terhadap testosteron dan estrogen.⁹ Pada Pasien dengan riwayat paparan estrogen tinggi pada saat prenatal, meningkatkan sensitivitas dari beberapa reseptor terkait, antara lain *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR) dan *Fibroblast Growth Factor Receptor 1* (FGFR1).^{10,11} Terdapat beberapa studi oleh Bunevicius (2018) dan Goncalvez dkk. (2017) yang menjelaskan perbedaan *Digit Ratio* dengan beberapa jenis tumor, seperti tumor payudara, rongga mulut, dan lambung.^{12,13} Namun saat ini hanya terdapat 1 penelitian yang menghubungkan *Digit Ratio* dengan kejadian tumor primer yang dilakukan oleh Bunevicius dkk. (2016).¹⁴ Penelitian sebelumnya banyak menjelaskan kejadian meningioma yang dihubungkan dengan paparan hormon yaitu hormon estrogen dan hormon progesteron.^{12,13} Namun belum terdapat studi tentang hubungan ER dan PR dengan *Digit Ratio*, maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis korelasi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain studi *cross-sectional* menggunakan data primer dan data sekunder. Data sekunder berupa identitas pasien, nomor Patologi Anatomi (PA), diagnosis klinis dan diagnosis histopatologis. Data primer untuk pengukuran *Digit Ratio*, ekspresi Reseptor Estrogen (ER) dan ekspresi Reseptor Progesterone (PR).

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien meningioma yang telah terdiagnosis secara klinis

dan histopatologis yang pernah dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari – Juli 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis meningioma berdasarkan tanda klinis berupa tanda peningkatan intrakranial, *CT scan* kepala dengan kontras tampak gambaran *enhancement* kontras yang homogen dan pemeriksaan histopatologis. Kriteria eksklusi adalah terjadi kelainan morfologi pada jari tangan, adanya penyakit yang berhubungan dengan kadar hormon reproduksi yang signifikan (Sindroma Klinefelter, Sindroma Turner, CAH, agenesis testis), sediaan blok yang rusak sehingga tidak dapat dilakukan *staining* immunohistokimia, serta pasien meninggal.

Sampling pada penelitian ini dilakukan dengan *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 24 sampel. Nilai *Digit Ratio* adalah nilai rasio yang didapatkan dengan mengambil foto tangan dengan kamera *handphone* Android Meizu posisi tegak lurus. PR: PR positif pada inti (*ter-stain* coklat atau hitam, *diffused* / granular) untuk 10 LPB (400x), dihitung 500 sel tumor per lapang pandang. ER positif pada inti jika *ter-stain* coklat atau hitam, *diffused* / granular untuk 10 LPB (400x), dihitung 500 sel tumor per lapang pandang. Perhitungan untuk PR dan ER dilakukan secara semi kuantitatif dengan metode Allred.

Pengumpulan data untuk pemeriksaan imunohistokimia ER dan PR dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi. Dilakukan pengamatan oleh dua observer secara *blind*, data yang diperoleh dari observer 1 dan observer 2 konsisten.

Pemeriksaan *Digit ratio* diawali dengan mendata subjek penelitian, mendata catatan medis, memberikan penjelasan mengenai penelitian, menenanyakan persetujuan, kemudian melakukan pemeriksaan dengan mengambil gambar menggunakan HP Meizu. Gambar yang didapat dianalisis menggunakan *ruler tool* pada *Adobe Photoshop 10*. Diukur panjang dari jari ke-2 dan ke-4 dari *distal crease* sampai *apex*. Kemudian dihitung rasionya pada tangan kanan dan kiri dan dianalisis.

Pemeriksaan ER dan PR dimulai dengan mengumpulkan data pasien yang diperoleh dari arsip jawaban PA, pencatatan identitas pasien termasuk nama, usia, jenis kelamin, diagnosis klinis dan diagnosis PA, nomor PA dan waktu jawab. Kemudian berdasarkan nomor register yang sudah tercatat, slide HE diambil dari ruang penyimpanan arsip PA, kemudian dilakukan reevaluasi. Sediaan blok parafin juga diambil dan dipotong menjadi 3 sediaan dengan ukuran kurang lebih 3–5 mikron. Tiga sediaan masing-masing untuk pemeriksaan ER, PR, dan kontrol negatif. Hasil pemeriksaan diperiksa bersama dengan pembimbing penelitian.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, untuk dapat dilakukan pelabelan dengan antibodi, jaringan dilakukan deparafinisasi. Jaringan dimasukkan dalam

xylol selama 3 x 15 menit kemudian dicelupkan dalam alkohol absolut pa selama 2 menit untuk melarutkan xylol dan dilakukan rehidrasi dengan alkohol 95% selama 2 x 2 menit dan alkohol 80% selama 5 menit kemudian masukkan preparat ke dalam *staining jar* berisi buffer sitrat, lalu dipanaskan ke dalam *microwave* selama 6 menit, dikeluarkan, dan ditunggu sampai suhu tidak panas. Menyelupkan dalam akuades, meneteskan H₂O₂ 3%, diamkan 20 menit, mencuci dengan akuades meneteskan PBS 1 : 9, diamkan selama 2–5 menit, cuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan sniper / normal serum, diamkan 7,5–10 menit, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan antibodi primer ER dan PR dengan pengenceran 1 : 100, memasukkan ke dalam lemari pendingin dengan suhu 0–8°C *overnight*, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan trek *universal link*, diamkan selama 20 menit, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan trek Avidin-HRP label, diamkan selama 20 menit (DAB disiapkan 20 menit sebelum digunakan, mencuci dengan akuades, pencucian selama 10 menit pada air mengalir, merendam dalam larutan *hematoxyllin* selama 1–3 menit, lalu air mengalir selama 5 menit, merendam dalam larutan *lithium carbonate* selama 1 menit, pencucian selama 5 menit pada air mengalir, memasukkan ke dalam alkohol secara bertingkat (70%, 80%, 96%, dan absolut 10–15 celup, memasukkan ke dalam xylol I sebanyak 10 celup, Xylol II sebanyak 10 celup, Xylol III 10 celup selama 15–30 menit, kemudian diangkat dan dibersihkan, mendinginkan, *mounting* dengan Entellan, dan ditutup dengan *cover glass*.

Pemeriksaan ER dan PR menggunakan metode *Allred score*. Metode *Allred score*, merupakan sistem skoring berdasarkan 2 karakteristik, yaitu intensitas sel yang terwarnai secara keseluruhan (*Intensity score/IS*) dan prosentase sel tumor yang terwarnai (*proportion score/PS*). Pada sistem *Allred score* dikukan penjumlahan IS dan PS. Nilai skoring yang digunakan merujuk pada studi oleh Taghipour dkk. (2007).¹⁵

Analisis data menggunakan program *SPSS Windows* versi 17. Data yang terkumpul terlebih dulu dilakukan proses *editing*, *coding*, *entrying*, dan *cleaning data*, kemudian dilakukan analisa uji statistik berdasarkan jenis data yang digunakan yaitu skala numerik. Untuk melihat korelasi antara variabel ER dan PR dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma, dilakukan uji korelasi *Spearman*.

Penelitian ini mendapatkan *ethical clearance* dan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No. 199/EC/FK-RSDK/IV/2018. Persetujuan responden menjadi subjek penelitian dilakukan dengan penandatanganan *informed consent*. Penelitian ini dibiayai sendiri oleh peneliti.

HASIL

Pada penelitian ini, terdapat jumlah sampel sebanyak 25 pasien, dengan 24 sampel wanita dan 1 sampel laki-laki dengan frekuensi tertinggi dalam rentang umur 41–50 tahun. Dari hasil pemeriksaan histopatologis meningioma, terdapat 64% yang terdiagnosis meningioma grade I dan tidak ditemukan hasil meningioma grade III dalam sampel. Pemeriksaan reseptor estrogen (ER) sebagian terdapat 22 pasien dengan hasil negatif dan tidak terdapat sampel dengan

hasil ER (+) kuat. Adapun pemeriksaan reseptor progesteron (PR) terdapat 19 sampel dengan PR (+) kuat, dan 2 sampel dengan hasil PR (-). Dari 25 sampel, 13 sampel merupakan meningioma grade I dengan ER (-) dan 14 sampel meningioma grade 1 dengan PR (+) kuat (Tabel 2).

Hubungan *Digit Ratio* dengan Reseptor Estrogen (ER) dan Progesteron (PR)

Ditemukan hubungan sangat lemah antara *digit ratio* kanan, *digit ratio* kiri, selisih *digit ratio* kanan kiri dengan reseptor estrogen (ER) pada pasien meningioma. Ditemukan hubungan yang sangat lemah antara *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri, selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan Reseptor Progesteron (PR) pada pasien meningioma (Tabel 4).

TABEL 1
Karakteristik sampel berdasarkan Jenis Kelamin, Umur, Grade meningioma dan intensitas ER/PR

Karakteristik Sampel	F	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	1	8
Perempuan	24	92
Total	25	100
Umur (tahun)		
20–30	1	4
31–40	8	32
41–50	14	56
51–60	2	8
Total	25	100
Grade Meningioma		
Meningioma grade 1	16	64
Meningioma grade 2	9	36
Meningioma grade 3	0	0
Total	25	25
Intensitas Reseptor Estrogen (ER)		
Negatif	22	88
Positif lemah	2	8
Positif sedang	1	4
Positif kuat	0	0
Total	25	100
Intensitas Reseptor Progesteron (PR)		
Negatif	2	8
Positif lemah	0	0
Positif sedang	4	16
Positif kuat	19	76
Total	25	100

DISKUSI

Prevalensi meningioma sebagian besar dialami oleh wanita dengan rentang umur 40 tahun sampai 50 tahun. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUPH. Adam Malik ternyata memberikan hasil 60% penderita meningioma berjenis kelamin wanita dan 30% berjenis kelamin laki-laki.¹⁶ Penelitian pada 24 pasien meningioma yang telah dilakukan operasi di *Naraya Medical College*, India antara tahun 2013 sampai 2016, dijumpai 20 kasus dengan jenis kelamin wanita dan 4 kasus dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁷ Adapun penelitian yang dilakukan di Inggris prevalensi kejadian meningioma jenis anaplastik sebagian besar dialami oleh laki-laki.¹⁸

Prevalensi meningioma mengalami kenaikan mulai usia 40 tahun sampai 49 tahun. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa pasien yang terdiagnosis meningioma sebagian besar dialami oleh wanita dengan umur 40 tahun sampai 50 tahun.^{17,18}

Menurut teori yang ada, terdapat 3 grade meningioma yaitu Meningioma grade I, Meningioma grade II dan Meningioma grade III. Penelitian Steven Tendean dkk., bahwa dari 30 pasien meningioma, terdapat 27 pasien meningioma grade I (benigna). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dari 78 pasien yang diteliti, terdapat 63 pasien menderita meningioma grade I (benigna), 10 pasien menderita meningioma grade II (*Atypical*) dan 5 pasien menderita meningioma grade III (anaplastik). Penelitian lain menunjukkan bahwa, 90 % pasien terdiagnosis meningioma *type* benigna, 0,9% meningioma jenis *atypical* dan 10,6 % jenis anaplastik.¹⁹ Hal menunjukkan bahwa, sebagian besar kasus merupakan meningioma grade I (benigna).

Progesivitas dan proliferasi jenis meningioma dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR). Sel tumor dengan ER (+) memiliki indeks mitosis yang tinggi,

TABEL 2
Karakteristik ER, PR dan grade Meningioma

Grade Meningioma	ER				PR			
	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat
I	13	0	1	0	0	0	2	14
II	9	2	0	0	2	0	2	5
III	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		25				25		

TABEL 3
Karakteristik *Digit Ratio*

<i>Digit Ratio</i>	Mean	Median	Maksimum	Minimum	Std. Deviasi
Kanan	1,0046	1,0129	1,0980	0,8978	0,4661
Kiri	1,0021	0,9960	1,0971	0,8672	0,4750
Selisih kanan kiri	0,0492	0,3346	0,1346	0,0026	0,0423

TABEL 4
Hubungan *Digit Ratio* (DR) dengan Reseptor Estrogen (ER) dan Progesteron (PR)

Variabel	ER		Korelasi	PR		Korelasi
	r	p		r	p	
<i>Digit Ratio</i> kanan	0,2	0,3	Korelasi sangat lemah	0,1	0,5	Korelasi sangat lemah
<i>Digit Ratio</i> kiri	-0,1	0,5	Korelasi sangat lemah	0,1	0,8	Korelasi sangat lemah
<i>Digit Ratio</i> kanan kiri	0,1	0,9	Korelasi sangat lemah	0,2	0,3	Korelasi sangat lemah

tingkat rekurensi yang tinggi dan prognosis yang buruk. Hasil PR (+) lemah, dan ER (+) kuat terjadi pada meningioma yang cenderung nekrosis dan memiliki daya mitosis yang tinggi.²⁰ ER (-) atau kadar ER yang rendah pada pasien meningioma, sebagian besar memiliki tingginya kromosom 14 dan kromosom 22 secara *de novo* pada tumor cenderung memiliki karakteristik agresif mitosis sel tumor dan cenderung memiliki tingkat rekurensi yang tinggi.²¹

Hasil pemeriksaan meningioma dengan PR (+) dengan kecenderungan memiliki prognosis yang baik. Studi oleh Roser dkk. (2004) menunjukkan bahwa reseptor progesteron positif PR (+) ditemukan secara signifikan pada meningioma grade I (benigna).¹⁹ Meningioma dengan PR (+) kecenderungan untuk kambuh sangat kecil. Hal ini dihubungkan dengan aktivitas mitosis lebih rendah pada sel-sel tumor dengan PR (+). Reseptor progesteron (PR) memiliki 2 isoform

yaitu PR-B dan PR-A, yang berbeda fungsi biologiknya dan memiliki DNA maupun *ligand-binding* masing-masing. PR-A, memiliki fungsi sebagai *negative transrepressor*, sedangkan PR-B merupakan transaktivator yang kuat. Sebagian besar meningioma, kadar PR-A lebih dominan dibandingkan PR-B, sehingga menghasilkan karakteristik sel tumor yang berbeda. Dengan PR-A yang lebih dominan, tingkat mitosis dan agresivitas tumor semakin berkurang.^{22,23} Sel tumor dengan PR (+) memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan sel tumor dengan PR (-).²⁴ Hasil PR (+), meningkatkan sensitivitas sel meningioma untuk melakukan mitosis. Terdapat penelitian lain yang menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status PR dengan jenis Meningioma. Deteksi PR (+), pada sebagian besar kasus meningioma, memberikan peluang untuk dilakukan pemberian obat anti progesteron. Mifepristone, salah satu agen anti

progesteron yang berguna untuk pengobatan kanker payudara, dan kemungkinan dapat diberikan pada kasus meningioma.²⁵

Digit Ratio (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh kadar testosteron dan estrogen prenatal. Terdapat hasil studi antropologi yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) terhadap jenis kelamin seseorang, walaupun hasil studinya tidak bermakna secara signifikan dimana *Digit Ratio* (2D : 4D) pada wanita lebih panjang dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) pada laki-laki.²⁶ Laki-laki sebagian besar memiliki *Digit Ratio* (2D : 4D) <1, sedangkan sebagian besar wanita memiliki *Digit Ratio* (2D : 4D) >1. *Digit Ratio* (2D : 4D) yang pendek, dihubungkan dengan paparan testosteron yang tinggi saat prenatal dan *Digit Ratio* (2D : 4D) yang panjang, dihubungkan dengan paparan estrogen yang tinggi.^{27,28} Pada penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba, bahwa *Digit Ratio* (2D : 4D) dipengaruhi oleh keseimbangan reseptor androgen (AR) dan reseptor estrogen (ER α). Inaktivasi AR akan menurunkan pertumbuhan digit 4 yang dapat menyebabkan peningkatan *Digit Ratio* (2D : 4D) (2D:4D), sebaliknya inaktivasi ER α akan meningkatkan pertumbuhan digit 4 sehingga menyebabkan *Digit Ratio* (2D : 4D) semakin pendek.²⁹ Adapun hasil penelitian ini, *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan secara keseluruhan lebih panjang dibandingkan dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri, hal ini disebabkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan lebih sensitif terhadap paparan *sex steroid hormones* dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri sehingga *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan lebih panjang dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri.³⁰

Teori yang ada menyatakan bahwa meningioma dalam perkembangannya sangat dipengaruhi paparan hormon estrogen dan progesteron. Begitupun dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) yang sangat dipengaruhi oleh paparan hormon androgen khususnya testosteron dan hormon estrogen prenatal. Tetapi Hasil penelitian tersebut, terdapat hubungan yang sangat lemah antara Reseptor Estrogen (ER) dan Reseptor Progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) (DR kanan, DR kiri dan Selisih DR kanan dan kiri) pada pasien meningioma.

Hal ini didukung dengan penelitian sebelumnya bahwa dari 29 laki-laki dan perempuan yang diperiksa kadar testosteron dan estradiol pada cairan amnion tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan.³¹

Pada penelitian lain menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar progesteron saliva pada wanita usia reproduktif dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan, *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri maupun selisih *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan dan kiri. Hasil sebaliknya, kadar estrogen saliva mempunyai hubungan yang signifikan dengan *Digit Ratio* (2D : 4D).³² Hal ini disebabkan kadar estrogen yang tinggi sebagian besar ditemukan pada meningioma grade III (anaplastik), yang kemungkinan akan berdampak pada hasil *Digit Ratio* (2D

: 4D). Selain itu, terdapat jenis ER alpha dan ER beta yang ditemukan pada meningioma. 60% meningioma terdapat dominansi ER alpha dan 40 % meningioma dengan ER beta. Hormon seks dan steroid sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan metafisis melalui reseptor estrogen alpha dan estrogen beta. Hasil penelitian yang ada, sebagian besar meningioma merupakan meningioma grade 1 (benigna) dengan hasil reseptor progesteron positif (PR) kuat sehingga hanya terdapat hubungan yang sangat lemah antara kadar progesteron yang tinggi dengan *Digit Ratio* (2D : 4D).

Pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak bermanfaat sebagai prediktor paparan hormon androgen prenatal. Terdapat faktor non-genetik yang sangat potensial mempengaruhi hasil *Digit Ratio* (2D : 4D).³³ Dibuktikan juga dengan penelitian oleh Hiraishi dkk. Bahwa faktor genetik berpengaruh sekitar 60–70% dalam menentukan panjang *Digit Ratio* (2D : 4D). Faktor non-genetik yang sangat berpengaruh diantaranya kontrasepsi hormonal dan berat badan.³⁴

Meta-analisis yang melibatkan 332 wanita dan 850 laki-laki yang diperiksa kadar hormon sex di saliva dan serum saat dewasa, kemudian dilakukan pengukuran *Digit Ratio* (2D:4D), ternyata secara keseluruhan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hormon seks yang diperiksa dengan *Digit Ratio* (2D : 4D), sehingga hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak mencerminkan kadar hormon seks khususnya hormon estrogen, progesteron dan testosteron.³⁵

Penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara paparan hormon androgen prenatal dengan *Digit Ratio* (2D : 4D). Penelitian terhadap mencit yang dijumpai terdapat perbedaan hasil yang signifikan antara sampel dengan jumlah yang kecil dengan jumlah sampel yang lebih besar.³⁶ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa, *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan jarak anogenital mencit, dimana telah diketahui bahwa jarak anogenital merupakan prediktor adanya paparan hormon androgen prenatal.³⁷

Metode pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) dapat mempengaruhi hasil *Digit Ratio* (2D : 4D), yaitu pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh deposit jaringan lemak yang menyelubungi tulang, sehingga saat dilakukan pengukuran terjadi penekanan terhadap jaringan tersebut sehingga dapat mempengaruhi hasil yang cenderung lebih kecil dibandingkan mengukur panjang jari secara langsung.³⁸

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Di antara keterbatasan tersebut : (1) Terdapat subtype ER alpha, ER beta, PR-A, PR-B yang tidak diteliti yang kemungkinan besar sangat berpengaruh terhadap hasil penelitian (2) Tidak ditemukannya sampel meningioma grade III (anaplastik) dengan ER (+) kuat.

Secara umum dapat disimpulkan bahwa Ekspresi

reseptor estrogen (ER) tidak ditemukan pada Meningioma grade I dan II, sedangkan Eksresi reseptor progesteron postif (PR +) ditemukan pada Meningioma grade I dan II. Selain itu juga terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor estrogen (ER) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma serta terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma. Penulis menyarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan dengan sub tipe ER alpha, ER beta, PR-A, dan PR-B dan dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel meningioma grade III (anaplastik).

DAFTAR PUSTAKA

1. Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and the association with use of mobile and cordless phones : a case – control study. *Environ Heal*.2013;60(1):1–10.
2. Claus EB, Bondy ML, Ph D. Topic review. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1088–1095.
3. Kementerian Kesehatan. *Panduan Penatalaksanaan Tumor Otak*; 2016. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPK0tak.pdf>.
4. Al-hadidy AM, Maani WS, Mahafza WS, Al-najar MS, Al-nadhi MM. Intracranial Meningioma. *J Med J* 2007; 41(1) : 37–51
5. Cea-soriano L, Wallander M, Rodríguez AG. Epidemiology of Meningioma in the. *Neuroepidemiology*.2012;39(1):27–34.
6. Wiemls J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99 (3): 307–14
7. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: A risk factor for the development of chronic disease. *J Nutr Metab*. 2012;2012(1):1–10. doi:10.1155/2012/930591
8. Manning J, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B. Digit ratio (2D:4D): A biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(JAN):1–5. doi:10.3389/fendo.2014.00009
9. Wei YI, Jian C, Golwa FH, Delin XUE. Basic Fibroblast Growth Factor and Fibroblast Growth Factor Receptor-1 in Human Meningiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol*.2004;24(1):75–77.
10. Muller DC, Baglietto L, Manning JT, *et al*. Second to fourth digit ratio (2D : 4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk : a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1631–1636.
11. Tao Y, Liang G, Li Z, *et al*. Clinical features and immunohistochemical expression levels of androgen, estrogen, progesterone and Ki-67 receptors in relationship with gross-total resected meningiomas relapse.2012;26(83):700–704.
12. Bunevicius A. The Association of Digit Ratio (2D: 4D) with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018;2018(1):1–9. doi:10.1155/2018/7698193
13. Gonçalves E, Viana Veloso GG, Paranaíba LMR, *et al*. Hand digit ratio (2d:4d) and gastric cancer risk: a cross-sectional study among southeastern Brazilians. *J Xiangya Med*. 2017;2(January):1–1. doi:10.21037/jxym.2016.12.18
14. Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva VP, Tamasauskas A, Sliuzys A, Bunevicius R. Early Human Development Digit ratio (2D : 4D) in primary brain tumor patients : A case-control study. *Early Hum Dev*. 2016;103(1):205–208.
15. Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nahavandi NM. The Role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ9*. 2007; 1: 17–21.
16. Steven Tandean, Rr Suzy Indharty, Iskandar Japardi, Sufida. Hubungan antara reseptor progesteron dengan Ki-67 labeling index pada meningioma. *The Journal of Medical School, Universitas Sumatra Utara*. 2013
17. Vissashanthi, Bhavana Grandhi, Nandan Mohan Rao, Byna Syam S.R., Vijaya Lakshmi M.R. Assessing the Prognostic Importance of ER, PR Expression in Meningiomas by Comparing with Proliferative Rate Using Ki67. *Indian Journal of Pathology : Research and Practice*. 2017 : Volume 6 Number 2. (Part 2)
18. Fewings P.E, Battersby RDE, Timperley WR. Long-term follow up of progesterone receptors status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence? *J Neurosurg*. 2000; 92:401–5
19. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone reseptor status in meningioma. *J Clin Pathol*. 2004; 57(10) : 1033–1037.
20. Piquer J, Cerda M. Lluch A *et al*. Correlation of female steroid hormones receptors with histologic features in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991; 110:38–43.
21. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Hussain M. Progesterone and estrogen receptors : opposing prognostic indicators in meningioma. *Jurnal of Neurosurgery*. 2006 : 105163–173
22. Wen DX, Xu FY, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. 1994. The A and B isoform of the human progesterone receptor operate through distinct signalling pathways within target cells. *Molecular and Cellular Biology* 14. 1994 : 8356–8364
23. Lessey BA, Alexander PS, Horwitz KB. The subunit structure of human breast cancer progesterone receptors : characterization by chromatography and photoaffinity labeling. *Endocrinology*. 1983; 112:1267–1274
24. Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nahavandi NM. The role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ9* 2007; 9(1): 17–21
25. Wahab M, Al Azzawi FN. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003; 6:6285–92
26. Koper JW, Fookens JA, Braakman R, Lamberts SW. Effect of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res*. 1990; 50:2604–2607
27. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108 (39) : 16289–94.
28. Honekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels : new data and a meta-analytic review. *Psychoendocrinology*. 2007. 32 : 313–321
29. Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, Thronhllil R, Rohde P, Bereczki T, Henzi P, Soler M, Swezd A : The 2nd:4th Digit Ratio (2D : 4D), sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. Evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav*. 2000. 21(3): 163–183
30. Manning JT, Fink B, Neave N, Caswell N. . Photocopies yield lower Digit Ratio (2D : 4D) (2D:4D) than direct finger measurements. *Arch Sex Behav*. 2005. 34:329–333)
31. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*. 2004. 77 (1–2) : 23–8.
32. Matthew H, McIntryne, Judith Flynn Chapman, Susan F.L, Peter T.E. Index to Ring Finger length Ratio (2D:4D) Predict Levels of Salivary Estradiol, But Not Progesterone, Over the Menstrual Cycle. *American Journal of Human Biology*. 2007; 19: 434–436.
33. Barenbaum SA, Bryk KK, Nowak N, Quigley CA, Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinology*. 2009. 150:5119–5124)
34. K. Hiraishi, S. Sasaki, C. Shikhisima, J. Ando, The second to fourth Digit Ratio (2D : 4D) (2D:4D) in a Japanese twin sample : heritability, prenatal hormone transfer and association with

- sexual orientation., *Arc. Sex. Behav.* 2012; 711–724
35. J. Honekopp and S. Watson, "Meta-analysis of Digit Ratio (2D : 4D) 2D:4D shows greater sex difference in the right hand", *American Journal Of Human Biology.* 2010; Vol. 22, no. 5, pp 619–630, 2010)
 36. Yan RH, Bunning M, Wahstlen D, Hurd PL. 2009. Digit Ratio (2D : 4D) (2D : 4D) differences between 20 strains of inbred mice. *Plos One* 4. 2009 ;e5801)
 37. Hurd PL, Bailey AA, Congal PA, Yan RH, Greer JJ, Paglirdini S. Intrauterine position effects on anogenital distances and Digit Ratio (2D:4D) in male and female mice. 2008.
 38. Manning, J.T & Fink, B. Digit Ratio (2D:4D), dominance, reproductive success, asymmetry and sociosexuality in BBC internet study. *American Journal of Human Biology* 2008; 20:451–461.



Original Article

Pengaruh Senam Sehat Anak Indonesia terhadap FEV1 (*Forced Expired Volume in one second*) dan FVC (*Forced Vital Capacity*) pada Anak *Underweight*

Erna Setiawati¹, Tanti Ajoie Kesoema¹, Rahmi Isma Asmara Putri¹, Hari Peni Julianti¹

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.519>

Diajukan: 14 Januari 2020
Diterima: 20 Maret 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Erna Setiawati
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
roswithaerna@gmail.com

Latar belakang : Indonesia masih mengalami masalah gizi yaitu masih terdapatnya status gizi kurang bahkan gizi buruk. Nutrisi yang rendah atau buruk dapat mengurangi massa otot skeletal dan pernapasan, yang menyebabkan penurunan FVC dan FEV. FVC dan FEV merupakan parameter dari fungsi paru. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa olahraga dapat meningkatkan fungsi dari sistem pernapasan. Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI) merupakan salah satu pilihan olahraga pada anak. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh SSAI terhadap FEV1 dan FVC pada anak *underweight*.

Metode : Penelitian ini menggunakan *one group pre and posttest design*. Populasi target adalah 24 anak *underweight* berusia 9–12 tahun di SDN Tembalang. Dilakukan pemeriksaan FEV1 dan FVC sebelum dan setelah pasien melakukan SSAI. Perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan uji *t*-berpasangan. Nilai *p* dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil : Peningkatan FEV1 ($0,66 \pm 0,25$) liter, FVC ($0,22 \pm 0,28$) liter setelah SSAI berturut-turut $p=0,23$ dan $p=0,71$.

Diskusi : Pada SSAI dilakukan gerakan-gerakan senam yang dapat meningkatkan elastisitas paru serta memperkuat otot-otot pernapasan sehingga meningkatkan volume udara yang dapat diambil saat bernapas. Peningkatan nilai FVC dapat disebabkan oleh peningkatan volume dan elastisitas paru-paru. FEV1, FEV bervariasi dan tergantung dari otot pernapasan. Pada penelitian ini walaupun tidak bermakna secara statistik namun dalam rerata nilai FEV1 dan FVC terdapat peningkatan setelah SSAI. Hal ini mungkin dikarenakan frekuensi senam yang digunakan adalah frekuensi yang paling minimal yaitu 2 kali per minggu.

Simpulan : SSAI 2 kali per minggu selama 6 minggu sebagai salah satu pilihan olahraga pada anak *underweight* usia 9–12 tahun namun dalam penelitian ini tidak didapatkan peningkatan bermakna pada FEV1 dan FVC. Diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan frekuensi latihan yang lebih banyak dan durasi yang lebih panjang serta menggunakan kelompok kontrol.

Kata kunci : Anak *underweight*; *Forced Expired Volume in one second* (FEV1); *Forced Vital Capacity* (FVC); Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI)

The effect of Senam Sehat Anak Indonesia on FEV1 (Forced Expired Volume in one second) and FVC (Forced Vital Capacity) in Underweight Children

Abstract

Background : Indonesia is still facing nutritional problems, the presence of low nutritional status and even poor nutrition. Low or poor nutrition can reduce skeletal and respiratory muscle mass, which causes a decrease in FVC and FEV. FVC and FEV are parameters of lung function. Previous research suggests that exercise can improve the function of the respiratory system. Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI) is one of the sports for children. This study aims to analyze the effect of SSAI on FEV1 and FVC in underweight children.

Methods : The design of this study was one group pre and post test design. The target population was underweight children at Tembalang Elementary School. FEV1 and FVC were examined before and after the patient underwent SSAI. Difference before and after treatment using paired t-test. The p value is considered significant if the p value <0.05.

Results : There was no significant increase of FEV1 (0.66 ± 0.25) liters, FVC (0.22 ± 0.28) liters after SSAI with $p=0.23$ and $p=0.71$, respectively.

Discussion : At SSAI, gymnastic movements are performed that can increase lung elasticity and strengthen breathing muscles, thereby increasing the volume of air that can be taken while breathing. Increased FVC is caused by an increase in lung volume and elasticity. FEV1, FEV varies and depends on the respiratory muscles. In weak expiratory muscles, a person's ability to expiration rapidly decrease and also the FEV1.FVC index. The mean of FEV1 and FVC values after SSAI increased but were not significant. In this study, although not statistically significant, the mean values of FEV1 and FVC were increased after SSAI. This may be due to the frequency of gymnastics used is the most minimal frequency of 2 times per week.

Conclusion : SSAI twice per week for 6 weeks as one of the exercise choices in underweight children aged 9–12 years but in this study no significant increase in FEV1 and FVC was found. Further research is needed using more exercise frequency and longer duration and using a control group.

Keywords : Underweight children; Forced Expired Volume in one second (FEV1); Forced Vital Capacity (FVC); Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI)

PENDAHULUAN

Indonesia masih mengalami masalah gizi yaitu masih terdapatnya status gizi kurang bahkan gizi buruk. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan 2018 menunjukkan 17,7% bayi usia di bawah 5 tahun (balita) masih mengalami masalah gizi. Angka tersebut terdiri atas balita yang mengalami gizi buruk sebesar 3,9% dan yang menderita gizi kurang sebesar 13,8%. Tahun 2012, Indonesia termasuk negara dengan gizi kurang nomor 5 di dunia.¹ *World Health Organization* (WHO) mencatat bahwa pada tahun 2013, sekitar 17% atau 98 juta anak di bawah usia lima tahun di negara berkembang mengalami kekurangan berat badan (sesuai kurva pertumbuhan WHO) dan prevalensi untuk Asia Tenggara termasuk Indonesia adalah 16%.^{2,3}

Masalah kesehatan dan gangguan jasmani dapat disebabkan oleh gizi kurang (*underweight*) dan gizi buruk. Gizi buruk pada anak dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan, baik fisik maupun kecerdasan. Nutrisi yang rendah atau buruk dapat mengurangi massa otot skeletal dan pernapasan, yang menyebabkan penurunan FVC dan FEV. FVC dan FEV merupakan parameter dari fungsi paru. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa olahraga dapat meningkatkan fungsi dari sistem pernapasan. Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI) merupakan salah satu pilihan olahraga pada anak.^{5,6}

Definisi *underweight* adalah berat terlalu rendah, terlalu ringan.⁷ Menurut kriteria WHO seorang anak dikatakan *underweight* jika berat badan terhadap umur memiliki nilai *Z-score* dibawah -2.4 Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap status gizi pada anak adalah tingkat pendidikan pengasuh, pekerjaan, tingkat pengetahuan diet, genetik, perilaku, tingkat sosial ekonomi, pola konsumsi dan frekuensi makanan (terutama frekuensi makan per hari).⁸⁻¹² Surfe (2018) pada penelitian pada 138 pelajar pada analisis hasil uji korelasi person didapatkan bahwa penilaian antropometri seperti berat dan tinggi badan, lingkaran panggul serta luas permukaan tubuh memiliki korelasi positif dengan penilaian fungsional paru yaitu FVC, FEV1, PEFr and FEF 25-75.¹³⁻¹⁶ Spirometri adalah tes fungsi paru yang paling umum dikerjakan, digunakan untuk mengukur fungsi paru-paru, mengukur seberapa efektif dan cepatnya paru-paru dapat dikosongkan.^{17,18} Pengukuran spirometri meliputi FEV1 (*Forced Expired Volume in one second*) adalah volume udara pada detik pertama saat ekspirasi maksimal setelah inspirasi maksimal dan FVC (*Forced Vital Capacity*) adalah volume udara maksimum yang dapat diekspirasikan paksa.¹⁷

Senam Sehat Anak Indonesia (SSAI) adalah senam yang diperkenalkan oleh Dinas Pendidikan, Kebudayaan, Pemuda dan Olahraga (DIKBUDPORA) Wonosobo pada tanggal 28 Januari 2016 kepada ratusan guru-guru olahraga SD dan SMP. DIKBUDPORA selain

memperkenalkan juga mempunyai tujuan untuk meningkatkan mutu guru pendidik olahraga menjadi guru yang profesional, lebih berkualitas dan kreatif. Kegiatan tersebut digelar bersama ARA Kidz Production Jakarta yang menciptakan gerakan senam tersebut pada tahun 2015. Senam tersebut dapat menjadi pilihan senam selain Senam Kesegaran Jasmani yang sudah rutin dilakukan di sekolah-sekolah. Senam tidak hanya dilakukan seminggu sekali di sekolah tetapi dapat juga dilakukan di rumah. Pusat Penelitian Olahraga Nasional Kementerian Pemuda dan Olahraga RI telah meneliti dan melakukan evaluasi sehingga senam tersebut layak untuk siswa-siswi SD dan SMP. SSAI merupakan salah satu bentuk latihan aerobik sehingga dapat meningkatkan fungsi dari sistem pernapasan. Senam tersebut dilakukan selama tiga belas menit meliputi pemanasan, peregangan, inti dan pendinginan. Dengan adanya senam tersebut diharapkan anak didik dapat menjadi gembira dan bugar. Selain itu, sesuai dengan tujuan penelitian ini diharapkan dapat diketahui apakah SSAI dapat berpengaruh terhadap fungsional paru yang diukur melalui pemeriksaan FVC dan FEV1.¹⁹

METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni–September 2019 di SDN Tembalang, Semarang. Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *purposive sampling* berdasarkan kriteria penelitian. Kriteria inklusi meliputi anak *underweight* menurut kriteria WHO seorang anak dikatakan *underweight* jika berat badan terhadap umur memiliki nilai *Z-score* dibawah -2, berusia 9–12 tahun, bersedia dan mendapat izin dari orang tua untuk ikut dalam penelitian dan dapat memahami instruksi senam. Kriteria eksklusi meliputi penderita kelainan anggota gerak tubuh bermakna yang menimbulkan hambatan dalam senam dan mempunyai riwayat gangguan jantung dan paru. Kriteria *drop out* meliputi jumlah kehadiran senam kurang dari 80% atau absen selama tiga kali berturut-turut. Simpangan baku rerata selisih nilai yang berpasangan berdasarkan penelitian sebelumnya sebesar 1,74.²⁰ Selisih rerata yang dianggap bermakna ditentukan sebesar 1,09.

Dari perhitungan besar sampel untuk analisis numerik berpasangan, dengan kekuatan penelitian nilai α dan β berturut turt 0.5% dan 95% maka didapatkan total sampel minimal sebanyak 20 orang, untuk mengantisipasi *drop out* ditambahkan 20% dari jumlah sampel minimal menjadi 24 orang. Pemilihan subyek yang memenuhi kriteria berdasarkan anamnesis. Subyek dan orang tua subyek diberi penjelasan tentang *underweight*, FEV1 dan FVC, tujuan dan manfaat serta protokol penelitian. Orang tua subyek menandatangani formulir persetujuan bahwa anak akan diikuti dalam penelitian. Latihan SSAI dilakukan dua kali seminggu sebanyak dua belas kali dalam waktu enam minggu. Bila

ada keluhan apapun, subyek diminta untuk melapor ke dokter peneliti untuk ditindaklanjuti. Dilakukan pemeriksaan FEV1 dan FVC dengan autospirometer merk Minato AS-507 pada saat sebelum perlakuan dan setelah selesai perlakuan. Penderita yang absen selama tiga kali latihan berturut-turut, mengikuti latihan kurang dari 80%, dianggap *drop out*. Setiap kali latihan, peneliti datang untuk memantau proses pelaksanaan latihan.

Data dikumpulkan dalam lembar pengumpul data dan diberi kode, ditabulasi dan dimasukkan ke dalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Sebelum dilakukan uji hipotesis, dilakukan normalitas distribusi dan diperiksa dengan uji *Shapiro-Wilk*. Data nilai FVC dan FEV1 pre dan post berdistribusi normal maka uji hipotesis menggunakan uji *t*-berpasangan. Nilai *p* dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Semua data diolah dengan komputer menggunakan perangkat lunak.

Sebelum melakukan penelitian, dimintakan *ethical clearance* No. 344/EC/KEPK/FK-UNDIP/VII/2019 dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Kesiediaan penderita untuk diikutsertakan dalam penelitian dilakukan secara tertulis (*informed consent*). Sebelumnya diberikan penjelasan mengenai tujuan, manfaat dan efek yang dapat terjadi akibat penelitian. Semua biaya yang berhubungan dengan penelitian merupakan tanggung jawab peneliti. Data identitas penderita akan dirahasiakan dan tidak dipublikasikan kecuali dengan izin penderita.

HASIL

Jumlah subyek penelitian sebanyak 24 orang berkurang menjadi 22 orang karena ada dua orang yang tidak datang tiga kali latihan karena sakit atau ada keperluan. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kelompok Penelitian (n=22)
Umur (tahun)	10,50 ± 1,06
Jenis kelamin:	
- Laki-laki	11 (50%)
- Perempuan	11 (50%)
IMT (kg/m ²)	13,58 ± 0,94
FEV1	1,09 ± 0,29
FVC	1,28 ± 0,37

TABEL 2
FEV1, FVC, BB, TB, IMT sebelum, setelah dan selisih perubahannya menurut kelompok penelitian

Kelompok	Rerata ± SD				
	FEV1	FVC	BB (kg)	TB (cm)	IMT (kg/m ²)
Sebelum SSAI	1,09 ± 0,29	1,28 ± 0,37	24,02 ± 2,53	132,77 ± 6,75	13,58 ± 0,94
Setelah SSAI	1,16 ± 0,19	1,30 ± 0,26	25,02 ± 3,52	134,50 ± 6,98	13,79 ± 1,15
<i>p</i> ^a	0,23	0,71	0,014	0,000	0,291
Delta (setelah-sebelum SSAI)	0,66±0,25	0,22 ± 0,28	1,00 ± 1,75	1,73 ± 1,96	0,21 ± 0,91

^aPaired-Samples T Test

PEMBAHASAN

Sebagian besar sampel penelitian mengalami peningkatan nilai FEV1 dan FVC setelah SSAI. FVC meningkat disebabkan oleh peningkatan volume dan elastisitas paru-paru. FEV1, FEV bervariasi dan tergantung dari otot pernapasan. Pada otot ekspirasi yang lemah, kemampuan seseorang menurun untuk ekspirasi dengan cepat dan indeks FEV1.FVC menurun. Latihan aerobik memperkuat otot ekspirasi dan meningkatkan FEV1, FVC.²¹ Hal ini sesuai artikel ilmiah terdahulu yang menyatakan bahwa kebugaran aerobik berkorelasi positif dengan FEV1 dan FVC.²²

Secara umum, frekuensi latihan yang kurang dari 2 kali per minggu tidak bermanfaat pada peningkatan kebugaran. Menurut *American College of Sports Medicine*, sesi latihan aerobik harus berlangsung setidaknya 10 menit dan secara bertahap menjadi lebih lama 5-10 menit setiap 1-2 minggu selama 4-6 minggu pertama.²³ Penelitian terdahulu menyatakan bahwa senam yang dilakukan sedikitnya 5 minggu akan memberikan manfaat.²⁴ Penelitian di Universitas Ahvaz Payam Noor, Iran menyatakan bahwa nilai FEV1, FVC meningkat setelah latihan aerobik 3x per minggu selama 8 minggu, setiap sesi berlangsung selama 40 menit.²¹ Rerata nilai FEV1 dan FVC setelah SSAI meningkat tetapi tidak bermakna, dikarenakan frekuensi senam yang digunakan adalah frekuensi yang paling minimal yaitu 2 kali per minggu selama 6 minggu, setiap sesi berlangsung selama 13 menit dikarenakan ijin yang diberikan oleh pihak sekolah yang terbentur dengan agenda lain.

Pada subjek penelitian terdapat peningkatan bermakna pada rerata BB dan TB. Penambahan BB mungkin dikarenakan peningkatan nafsu makan akibat olahraga. Hal ini juga dikarenakan usia anak masih dalam usia pertumbuhan. Rerata *Z score* IMT meningkat namun tidak bermakna Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa IMT dan senam Zumba tidak berhubungan.²⁵ Penelitian lain menyebutkan bahwa antara IMT dan aktivitas fisik tidak menunjukkan hubungan yang signifikan.^{26,27}

SIMPULAN

SSAI dapat menjadi salah satu pilihan olahraga pada anak *underweight* usia 9-12 tahun untuk meningkatkan FEV1 dan FVC. Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak ada kelompok kontrol serta durasi latihan yang minimal. Diharapkan penelitian lebih lanjut menggunakan frekuensi latihan yang lebih banyak dan durasi yang lebih panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setyaningsih ER. RI negara di urutan ke 5 yangarganya kurang gizi. Available at <https://nasional.tempo.co/read/378104/ri-negara-di-urutan-ke-5-yang-warganya-kurang-gizi>
2. Herman, Arifuddin A, Humaerah A. Perilaku pengasuhan ibu pada balita gizi kurang di wilayah kerja Puskesmas Birobuli. *Preventif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2016;7(2):27-40.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Available at <https://www.slideshare.net/ssuser200d5e/riskesdas-2013-30782412>.
4. The WHO Child Growth Standar. Available at <https://www.who.int/childgrowth/standards>. Diakses pada 15 Maret 2020.
5. Muliah N, Wardoyo AS, Mahmudiono T. Hubungan frekuensi penimbangan, penggunaan garam beryodium, dan pemberian vitamin A dengan kejadian *underweight* pada balita di Provinsi Jawa Timur. *Media Gizi Indonesia*. 2017;12(1):40-6.
6. Soundariya K, Neelambikai N. Influence of exercise on pulmonary function test in young individuals. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology* 2015;2(4):181-4.
7. Echols JM, Shadily H. *Kamus Inggris Indonesia*. 2017. Jakarta: PT Gramedia.
8. Jackson RT. Some factor influencing variation in nutritional needs and requirements of children. *Journal of Children's Health*. 2003;1(2):173-80.
9. Manjunath M, Biradar MK, Nagaraj Goud B, Rajagopal J. A Study of factors influencing nutritional status of under five children in a tertiary teaching hospital. *Int J Community Med Public Health*. 2016 Feb;3(2):473-5.
10. School of Public Health University of Nairobi. Factors Influencing Nutritional Status of School Children (5-14 years) in Kibera Location, Nairobi. Available at <http://sphun.uonbi.ac.ke/node/200>. Diakses pada 29 September 2018.
11. Savage JS, Fisher JO, Birch LL. Parental Influence on Eating

- Behavior. *J Law Med Ethics*. 2007;35(1):22-34.
12. Syed S, Rao Raghavedra. Factors influencing nutritional status of school children in an urban slum of Hyderabad, India. *Int J Contemp Pediatr*. 2015 Nov;2(4):335-9.
 13. Azad A, Zamani A. Lean body mass can predict lung function in underweight and normal weight sedentary female young adults. *Tanaffos* 2014;13(2):20-6.
 14. Das D, Mondal H, Patnaik M. Study of dynamic lung function parameters in normal, overweight, and thin school boys. *J Sci Soc* 2017;44:36-9.
 15. Liyanage G, Jayamanne BD, Aaqiff M, Sriwardhana D. Effect of body mass index on pulmonary function in children. *Ceylon Medical Journal* 2016;61:163-6.
 16. Soundariya K, Neelambikai N. Influence of anthropometric Indices on pulmonary function tests in young individuals. *World Journal of Medical Sciences* 2013;9(3):157-61.
 17. Decramer M, *et al.* 2016. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, Updated 2016*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
 18. Wikipedia. The Free Encyclopedia. Spirometry. Available at <https://en.wikipedia.org/wiki/Spirometry>. Diakses pada 29 September 2018.
 19. Media Informasi Wonosobo Terkini. Dikbudpora perkenalkan Senam Sehat Anak Indonesia. 29 Januari 2016. Available at <https://www.wonosobozone.com/dikbudpora-perkenalkan-senam-sehat-anak>. Diakses pada 29 September 2018.
 20. Dhieto et al. 2016. 'Perbandingan Antara Pengaruh Circuit Training dan Latihan Aerobik Terhadap Kinerja Fungsi Eksekutif pada Anak Obesitas'. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang.
 21. Ferdowsi MH, Saiari A, Valizadeh R, Gholamie A. The effect of eight week aerobic exercise on airway trachea indexes (FEV1, FVC, FEV1/FVC & FEF25-75) and vo2max level in overweighed male students of Ahvaz Noor University. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2011;15:1248-52.
 22. Hancox RJ, Rasmussen F. Does physical fitness enhance lung function in children and young adults? *European Respiratory Journal* 2018; 51: 1701374. Available at <https://doi.org/10.1183/13993003.01374-2017>. Diakses pada 27 November 2019.
 23. Plowman SA, Smith DL. Cardiovascular respiratory system unit. Dalam: *Exercise physiology for health, fitness, and performance*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 402-3.
 24. Antoro B. Pengaruh senam asma terstruktur terhadap peningkatan arus puncak ekspirasi (APE) pada pasien asma. *Jurnal Kesehatan* 2015;6(1):69-74.
 25. Fitriana LN. 2016. 'Hubungan Senam Zumba dengan Indeks Massa Tubuh'. Skripsi. Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
 26. Dewintami D. 2016. 'Hubungan konsumsi pangan, aktivitas fisik dan kebiasaan senam aerobik dengan indeks massa tubuh, lingkaran perut dan komposisi lemak tubuh'. Skripsi. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
 27. Suryana, Fitri Y. Hubungan Aktivitas Fisik dengan IMT dan Komposisi Lemak Tubuh. *Jurnal Action: Aceh Nutrition Journal*, November 2017; 2(2): 114-9.



Original Article

Pengaruh Pemberian Aromaterapi Lemon terhadap Skor Kecemasan Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Nur Isnaeni Fajriyanti¹, Innawati Jusup², Natalia Dewi Wardani², Alifiati Fitrikasari²

¹Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.408>

Diajukan: 30 Januari 2020
Diterima: 18 Mei 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Psikiatri
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Alifiati Fitrikasari
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang
Semarang 50275

E-mail:
fitrisutomo@yahoo.com

Latar belakang : Mahasiswa kedokteran cenderung memiliki tingkat kecemasan yang tinggi. Aromaterapi lemon (*Citrus limon*) mempunyai aroma yang menyegarkan dan membangkitkan semangat serta efektif menurunkan tingkat kecemasan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aromaterapi lemon terhadap skor kecemasan mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Metode : Penelitian eksperimental dengan pre dan post–test tanpa kontrol dilaksanakan dari Mei hingga Juni 2019. Total subjek penelitian sebanyak 32 mahasiswi kedokteran Universitas Diponegoro direkrut menggunakan *convenient sampling*. Aromaterapi lemon diberikan kepada semua subjek selama 30 menit secara bersamaan setiap hari selama 2 minggu. Kuesioner *Zung Self–rating Anxiety Scale* digunakan untuk mengukur tingkat kecemasan sebelum dan sesudah perlakuan. Saphiro–Wilk dan Wilcoxon digunakan untuk mengukur normalitas data dan tingkat kecemasan.

Hasil : Tingkat kecemasan mahasiswi kedokteran sebelum dan sesudah intervensi selama 2 minggu yaitu masing-masing sebesar 37.32 (24–50) dan 31.84 (23–41) dengan nilai $p=0.000$. Terdapat penurunan rerata skor tingkat kecemasan secara signifikan sebesar 5.48 (37.32–31.84) ($p=0,000$). Terdapat 1 mahasiswi drop out selama penelitian dikarenakan alergi terhadap aromaterapi lemon.

Simpulan : Terdapat pengaruh aromaterapi lemon terhadap penurunan tingkat kecemasan pada mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kata kunci : aromaterapi lemon, kecemasan, mahasiswa kedokteran

The effect of lime aromatherapy on anxiety score of medical students of Diponegoro University

Abstract

Background : Medical students are prone to anxiety. Lemon aromatherapy (Citrus limon) has pleasant and refreshing scent and is effective on decreasing anxiety level. This study aims to investigate the effect of lemon aromatherapy on anxiety in female students of Medical Faculty of Diponegoro University

Methods : An experimental study with pre and post-test without control held between May and June 2019. Subjects were recruited by using convenient sampling. A total of 32 female medical students of Diponegoro University were recruited with convenient sampling method. A lemon aromatherapy was administered simultaneously to all respondents for 30 minutes on daily basis for 2 weeks. The Zung Self-rating Anxiety Scale was employed to measure the anxiety level. The Saphiro-Wilk and Wilcoxon tests were employed to examine data normality and anxiety level.

Results : A significantly different anxiety score between before and after interventions for two weeks of 37.32 (24–50) and 31.84 (23–41) respectively with p value 0.000. There is a significant decreased anxiety score 5.48 (37.32–31.84) ($p=0.000$). A student was dropped out as she was allergic to lemon aromatherapy.

Conclusion : There is a significant effect of lemon aromatherapy on reduced anxiety level of female students of Medical Faculty of Diponegoro University.

Keywords : Lemon aromatherapy, anxiety, medical student

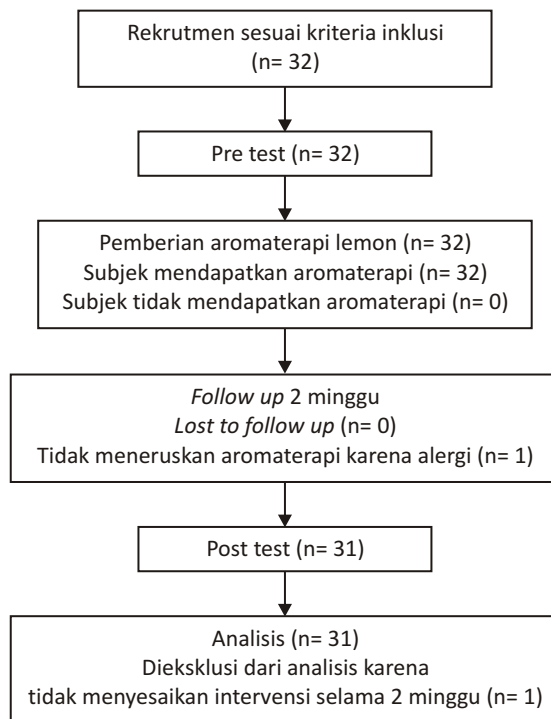
PENDAHULUAN

Kecemasan merupakan salah satu bagian dasar emosi manusia dan mekanisme pertahanan jiwa. Kecemasan dapat muncul dengan sendirinya atau dikarenakan adanya pemicu atau gejala lain di sekitar.¹ Gejala kecemasan umum yang diderita oleh mahasiswa kedokteran dipengaruhi oleh beberapa faktor meliputi jenis kelamin terutama perempuan, stressor akademis yang menyebabkan menurunnya performa akademik, lama waktu kuliah, kegagalan emosi, performa akademik terutama ketika tes atau ujian, dan biaya perkuliahan.² Kecemasan yang dialami mahasiswa kedokteran di seluruh dunia sebesar 13–69%.^{3,4} Jenis aromaterapi yang sering digunakan untuk terapi maupun non-terapi meliputi Cendana (*Santalum album*), Lemon (*Citrus limon*), Jasmine (*Jasminum Grandiflorum*), Mawar (*Rosa aentifolia*), dan Lavender (*Lavendula augustifolia*).⁵ Aromaterapi lemon mempunyai aroma segar dan dapat meningkatkan mood dan energi penggunaannya serta dapat digunakan untuk menurunkan tingkat kecemasan. Selain itu, aromaterapi ini dapat menguatkan psikologis, terutama bagi mereka yang memiliki riwayat depresi dan kecemasan.^{6–8} Namun demikian, belum terdapat studi yang meneliti pengaruh aromaterapi lemon terhadap penurunan tingkat kecemasan pada mahasiswa / mahasiswi fakultas kedokteran. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aromaterapi lemon terhadap tingkat kecemasan mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

METODE

Penelitian *quasi experimental* dengan pre dan post-test tanpa kontrol. Subjek penelitian terdiri dari mahasiswi kedokteran Universitas Diponegoro dari Mei hingga Juni 2019. Subyek penelitian direkrut menggunakan *convenient sampling* berdasarkan kriteria inklusi yang meliputi jenis kelamin perempuan, angkatan tahun 2016, aktif dalam kegiatan perkuliahan dan praktikum, mampu melakukan aromaterapi lemon, serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi memiliki gangguan penciuman, berobat kepada psikiater, menggunakan atau mengonsumsi obat psikotik, seperti obat anti-depresan dan obat anti ansietas. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan dengan No. 167/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019.

Peneliti memberikan edukasi kepada subjek penelitian mengenai tata cara pemberian aromaterapi sebelum penelitian dimulai. Aromaterapi diberi dengan menggunakan tungku aromaterapi yang dipanaskan dengan lilin kecil yang diberikan oleh peneliti. Dosis yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 4 tetes/ 0,5 ml dalam 20 ml air/aquadest. Semua subjek diberikan aromaterapi secara serempak selama 30 menit setiap hari pada pukul 21.00 WIB dalam periode 2 minggu di tempat tinggal masing-masing. Minyak aromaterapi lemon yang digunakan dalam penelitian ini adalah produk buatan *miss_estetika* di *e-commerce* Shopee. Tingkat kecemasan sebelum dan sesudah pemberian aromaterapi selama 2 minggu diukur menggunakan kuesioner *Zung Self-rating Anxiety Scale* (ZSAS) yang diisi oleh responden. Normalitas data dan tingkat kecemasan masing-masing



Gambar 1. Diagram consort

TABEL 1
Hasil dari Pre dan Post–test Skor Kecemasan (*Saphiro-Wilk test*)

Variabel	Median (Minimum – Maximum)	Mean	Nilai <i>p</i> *
Skor kecemasan sebelum pemberian aromaterapi lemon (n=31)	38 (24 – 50)	37,32	0,000
Skor kecemasan setelah pemberian aromaterapi lemon (n=31)	31 (23 – 41)	31,84	

diuji menggunakan *Saphiro-Wilk* dan *Wilcoxon* dengan *software* SPSS versi 25.

HASIL

Penelitian dilaksanakan selama 2 minggu dari bulan Mei hingga Juni 2019 terhadap 32 mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dimana 1 responden *drop out* karena adanya reaksi alergi terhadap minyak esensial yang digunakan.

Uji normalitas dan analisa tingkat kecemasan sebelum dan sesudah pemberian aromaterapi masing-masing dijelaskan dalam tabel 1. Pemberian aromaterapi lemon selama dua minggu efektif menurunkan tingkat kecemasan sebesar 5,48 (37,32–31,84).

PEMBAHASAN

Pemberian aromaterapi lemon (*Citrus limon*) 30 menit selama 2 minggu efektif menurunkan tingkat kecemasan

mahasiswi kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian pada mencit menunjukkan bahwa penggunaan minyak esensial lemon jangka panjang dapat mempengaruhi sirkuit neuron sehingga menurunkan tingkat kecemasan dan rasa sakit; meningkatkan efek relaksasi dan menurunkan rasa gelisah yang disebabkan oleh peningkatan mekanisme adaptasi tubuh yang diatur oleh 5-HT dan dopamine (DA) terutama di sistem muskuloskeletal⁸ dan neuronal⁹. Minyak esensial lemon secara signifikan meningkatkan tingkat perhatian, konsentrasi, kinerja kognitif, *mood*, dan daya ingat pada saat proses pembelajaran.¹⁰ Hal ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dosoky tentang pengaruh pemberian aromaterapi lemon (*Citrus limon*) selama 2 minggu terhadap aktivitas biologis manusia yang menunjukkan bahwa aromaterapi lemon dapat menurunkan tingkat kecemasan secara signifikan yang ditandai dengan meningkatnya perhatian, konsentrasi, kinerja kognitif, *mood*, dan daya ingat siswa pada saat proses pembelajaran.^{10,11} *Genus*

Citrus, spp, atau jeruk, adalah merupakan tumbuhan dengan *family Rutaceae* yang menghasilkan buah-buahan citrus, seperti lemon¹² dimana mempunyai kandungan linalool yang berfungsi sebagai sedatif, analgesik, dan ansiolitik untuk pengobatan rasa sakit, ansietas atau kecemasan dan stres.¹³

Kelemahan dari penelitian ini adalah intervensi serta pengukuran tingkat kecemasan subjek penelitian dilakukan berdekatan dengan ujian akademik. Persiapan ujian dikhawatirkan dapat menjadi *confounding factor* karena berpotensi meningkatkan tingkat kecemasan mahasiswa kedokteran.¹⁴

Terdapat pengaruh aromaterapi lemon terhadap penurunan tingkat kecemasan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penggunaan aromaterapi lemon yang mudah dan terjangkau dapat digunakan sebagai salah satu terapi komplementer untuk menurunkan tingkat kecemasan mahasiswa selama masa belajar di universitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wiramihardja SA. Pengantar psikologi abnormal. Ninth Edit. Bandung: PT Refika Aditama; 2005.
2. Fawzy M, Hamed SA. Prevalence of psychological stress, depression and anxiety among medical students in Egypt. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019;255(August 2016):186–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.027>
3. Ahmed I, Banu H, Al-fageer R, Al-suwaidi R. Cognitive emotions : Depression and anxiety in medical students and staff. *J Crit Care* [Internet]. 2009;24(3):e1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.003>
4. Latas M, Pantic M, Obradovic D. P02-103 - Medical students test anxiety. *Eur Psychiatry* [Internet]. 25:707. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70701-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70701-X)
5. Saputra RRHJFP. Perbandingan Antara Pemberian Aromaterapi Kenanga dan Aromaterapi Lemon Terhadap Penurunan Tekanan Darah di RSUD Tanah Bumbu. *Dinamika Kesehatan*, Vol 9 No 2 Desember 2018. 2018;9(2):521–33.
6. Lemon K. An assessment of treating depression and anxiety with aromatherapy. *Int J Aromather*. 2004;14(2):63–9.
7. Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Turrini RNT, Da Silva MJP. Aromatherapy and nursing: Historical and theoretical conception. *Rev da Esc Enferm*. 2016;50(1):127–33.
8. Ogeturk, M.; Kose, E.; Sarsilmaz, M.; Akpınar, B.; Kus, I.; Meydan, S. Effects of lemon essential oil aroma on the learning behaviors of rats. *Neurosciences* 2010, 15, 292–293.
9. Ceccarelli, I.; Lariviere, W.R.; Fiorenzani, P.; Sacerdote, P.; Aloisi, A.M. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res*. 2004, 1001, 78–86.
10. Ceccarelli, I.; Lariviere, W.R.; Fiorenzani, P.; Sacerdote, P.; Aloisi, A.M. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res*. 2004, 1001, 78–86. [CrossRef] [PubMed]
11. Dosoky NS, Setzer WN. Biological activities and safety of citrus spp. Essential oils. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1–25.
12. Roy, R.S. and Goldschmidt, E.. 1996. *Biology of Citrus*. Cambridge University Press.
13. Kutlu AK, Yılmaz E, Çeçen D. Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *Teach Learn Nurs* 2008;3(4):125–30. [https://www.jtln.org/article/S1557-3087\(08\)00038-3](https://www.jtln.org/article/S1557-3087(08)00038-3)
14. Villacura L, Irrarrázabal N, López I. Evaluation of depressive and anxiety symptomatology in medical students at the University of Chile. *Ment Heal Prev* [Internet]. 2017;7(April 2016):45–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhp.2017.06.001>



Original Article

Hubungan Antara Mekanisme Koping dengan Derajat Depresi pada *Caregiver* Pasien Skizofrenia

Studi di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah

Retti Supiyarti¹, Elly Noerhidajati¹, Hari Peni Julianti²

¹Program Studi Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.520>

Diajukan: 28 Oktober 2019
Diterima: 02 Juni 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Psikiatri
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Retti Supiyarti
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244
Indonesia

E-mail:
firaherrera@yahoo.co.id

Latar belakang : Memiliki anggota keluarga yang menderita skizofrenia merupakan suatu *stressor* yang mengakibatkan stres yang bersifat kronik. Stres kronik lebih banyak dihubungkan dengan tingkat derajat depresi. Derajat depresi dibedakan sesuai dengan banyak dan beratnya gejala terhadap fungsi kehidupan pasien. *Caregiver* pasien skizofrenia akan melakukan mekanisme koping dalam mengatasi *stressor* tersebut yang terbagi atas *problem focused coping* dan *emotion focused coping*. Mekanisme koping memiliki peranan penting dalam interaksi antara situasi yang menekan dan proses adaptasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan mekanisme koping dan derajat depresi pada *caregiver* pasien skizofrenia.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif dengan rancangan *cross sectional*. Sampel adalah *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan Rumah Sakit Amino Gondohutomo Jawa Tengah dan memenuhi kriteria inklusi penelitian. Subyek penelitian sebanyak 58 responden dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Instrumen penelitian yang digunakan adalah *Beck Depression Inventory* (BDI) II dan Kuesioner *The Ways of Coping* serta kuesioner karakteristik sosiodemografi. Analisis dengan program komputer SPSS.

Hasil : 27 responden (46,6%) menggunakan *emotional focused coping*. 31 responden (53,4%) menggunakan *problem focused coping*. 43 responden (74,1%) tidak depresi, 12 responden (20,7%) depresi ringan, 2 responden (3,4%) depresi sedang dan 1 responden (1,7%) depresi berat. Hasil analisis hubungan mekanisme koping dengan derajat depresi *caregiver* pasien skizofrenia dengan menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan *P value* >0,05 bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara mekanisme koping dengan derajat depresi *caregiver* pada pasien skizofrenia.

Simpulan : Tidak terdapat hubungan antara mekanisme koping dengan derajat depresi pada *caregiver* pasien skizofrenia.

Kata kunci : Mekanisme koping, depresi, *caregiver*

Relationship between mechanism of coping with the degrees of depression in caregiver skizofrenia patients Study in the outpatient unit of Amino Gondohutomo Mental Hospital Province of Central Java

Abstract

Background : Having family members who suffer from schizophrenia is a stressor that results in chronic stress. Long life events or chronic stress are more associated with depression. Derajat depresidibedakan sesuai dengan banyak dan beratnya gejala terhadap fungsi kehidupan. Caregiver schizophrenic patients will carry out coping mechanisms in dealing with these stressors which are divided into problem focused coping and emotion focused coping. Coping mechanisms have an important role in the interaction between situations that suppress and adaptation processes. The objectives of this study was to analyze the relationship between coping mechanisms and the degree of depression in caregiver schizophrenic.

Methods : This study is a quantitative analytic study with a cross sectional design. The sample was a schizophrenic caregiver in the outpatient unit of Amino Gondohutomo Hospital in Central Java and fulfilled the study inclusion criteria. Sampling using consecutive sampling method. The research instruments used were the Beck Depression Inventory (BDI) II and The Ways of Coping Questionnaire and the socio-demographic characteristic questionnaire. Analysis with computer programs.

Results : 27 respondents (46.6%) used emotional focused coping. 31 respondents (53.4%) used problem focused coping. 43 respondents (74.1%) were not depressed, 12 respondents (20.7%) mild depression, 2 respondents (3.4%) moderate depression and 1 respondent (1.7%) had severe depression. The results of the analysis of the relationship between coping mechanism with the degree of caregiver depression in schizophrenic patients using the Chi-square test obtained P value >0.05 that there was no significant relationship between coping mechanisms with caregiver depression degrees in schizophrenic patients.

Conclusion : There is no relationship between coping mechanism and the degree of depression in the caregiver of schizophrenic patients

Keywords : Coping mechanism, Depression, Caregiver

PENDAHULUAN

Data tahun 2012 *World Health Organization* (WHO) menyebutkan perkiraan 350 juta orang terkena depresi dan dampaknya. Data dari Riskesdas tahun 2013, prevalensi gangguan mental emosional (gejala-gejala depresi) sebesar 6% untuk usia 15 tahun keatas. Depresi merupakan masalah kesehatan yang cukup serius. Data dinas kesehatan Semarang tahun 2018 memaparkan terdapatnya pasien penderita gangguan depresi sejumlah 96 jiwa.^{1,2}

Salah satu *stressor* yang dapat mengakibatkan depresi pada caregiver adalah keturunan penderita skizofrenia. Pasien skizofrenia yang tidak bisa berfungsi normal menyebabkan diperlukannya *caregiver*, yaitu individu yang secara umum merawat dan mendukung individu lain dalam kehidupannya. *Caregiver* dihadapkan oleh berbagai pengalaman dalam merawat pasien skizofrenia, terutama kejadian depresi yang juga menjadi masalah global pada saat ini.^{2,3}

Depresi yang dialami oleh *caregiver* dapat berupa beban fisik, psikologis dan sosial serta emosional. Gangguan depresi dibedakan dalam beberapa derajat depresi yaitu depresi berat, sedang dan tinggi bergantung dampaknya terhadap fungsi kehidupan. Depresi yang tinggi dapat diturunkan dengan penggunaan strategi koping yang baik. Usaha yang dilakukan *caregiver* untuk mengontrol tekanan dalam perasaan dan emosi dikatakan sebagai koping.⁴

Dalam hal ini, *caregiver* merupakan "perawat utama" bagi pasien skizofrenia. Dukungan *caregiver* dan pengobatan yang teratur dapat meminimalisir gejala-gejala skizofrenia. Untuk mengatasi hal tersebut, *caregiver* perlu melakukan mekanisme koping selama merawat pasien skizofrenia.⁵

Mekanisme koping merupakan perubahan dari suatu kondisi ke kondisi lainnya sebagai cara untuk menghadapi situasi tak terduga. Friedman (2010) menyatakan bahwa mekanisme koping merupakan perilaku beradaptasi dalam menghadapi tekanan atau ancaman. Mekanisme koping diantaranya berupa koping yang berfokus pada masalah yaitu bertindak langsung mengatasi masalah atau mencari informasi dan solusi yang relevan, seperti *confrontive coping*, *planful problem solving*, dan *seeking social support* serta fokus pada reaksi emosional negatif dengan cara menciptakan emosi positif dalam diri, seperti *distancing*, *self control*, *accepting responsibility*, *positive reappraisal*, dan *escape/avoidance*.⁶

METODE

Ruang lingkup penelitian ini adalah Ilmu Kedokteran Jiwa. Penelitian ini dilaksanakan di unit rawat jalan RSJD Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah. Penelitian dan pengumpulan data dilaksanakan selama bulan Februari 2018. Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif dengan rancangan *cross sectional*. Tujuannya menganalisis hubungan mekanisme koping

dan derajat depresi

Populasi target pada penelitian ini adalah caregiver pasien skizofrenia. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondo Hutomo Provinsi Jawa Tengah. Jumlah sampel adalah 58 responden. Kriteria inklusi adalah *caregiver* informal (anggota keluarga yang terdekat dan terlibat merawat pasien seperti orangtua, pasangan, anak), Berusia lebih dari 18 tahun, tinggal serumah, bisa membaca dan menulis. Kriteria eksklusi adalah pernah mendapat pengobatan dari psikiater. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah derajat depresi. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah mekanisme koping.

METODE

Peneliti melakukan wawancara kepada responden untuk mengisi *informed consent*. Apabila responden memenuhi kriteria inklusi, responden mengisi Kuesioner *The Ways of Coping* dan BDI-II.⁷

Instrumen *Beck Depression Inventory* atau BDI digunakan untuk skrining depresi, terdiri dari 21 kelompok item yang menggambarkan 21 kategori sikap dan gejala depresi, yaitu: sedih, pesimis, merasa gagal, merasa tidak puas, merasa bersalah, merasa dihukum, perasaan benci pada diri sendiri, menyalahkan diri sendiri, kecenderungan bunuh diri, menangis, mudah tersinggung, menarik diri dari hubungan sosial, tidak mampu mengambil keputusan, merasa dirinya tidak menarik secara fisik, tidak mampu melaksanakan aktivitas, gangguan tidur, merasa lelah, kehilangan selera makan, penurunan berat badan, preokupasi somatik dan kehilangan libido seks. Masing-masing kelompok item terdiri dari 3-6 pernyataan yang menggambarkan dari tidak adanya gejala sampai adanya gejala yang paling berat.

Skor 0-9 tidak mengalami depresi, skor 10-15 depresi ringan, skor 16-23 depresi sedang, skor 24-63 depresi berat. Rentang skor pada *Beck Depression Inventory* (BDI) adalah 0-63 dengan skor minimal 0 dan skor maksimal 63. Instrumen mekanisme koping terdiri dari 67 item. Alat ukur ini disusun oleh Lazarus dan Folkman (1984), terdiri dari dua aspek utama, yaitu koping yang berorientasi pada masalah dan koping yang berorientasi pada emosi. Alat ukur ini digunakan untuk melihat kecenderungan arah mekanisme koping yang digunakan seseorang jika menghadapi situasi yang tidak menyenangkan. Disusun dalam skala reaksi dimana pada setiap item, subjek dihadapkan pada salah satu bentuk mekanisme koping dan subjek harus menentukan seberapa sering memunculkan reaksi yang mencerminkan salah satu pola mekanisme koping tersebut. Frekuensi individu dalam memunculkan reaksi tersebut dinyatakan dalam salah satu dari empat pilihan jawaban. Interpretasi pertanyaan : [3] Sering, [2] Agak

Sering, [1] Kadang-kadang, [0] Tidak Pernah.⁸ Sampel diperoleh menggunakan teknik *purpose sampling* di unit rawat jalan RSJD Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah. Nomor *ethical clearance* No. 113/EC/FK-RSDK/III/2018.

HASIL

Analisis univariat mendeskripsikan karakteristik epidemiologi (usia, jenis kelamin, status marital, hubungan keluarga, lama merawat, pendidikan, pekerjaan), karakteristik klinis (derajat depresi dan mekanisme koping) pada *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah.

Analisis Univariat

Tabel 1 menjelaskan yang berperan sebagai *caregiver* adalah orangtua 44,8%. Usia rata-rata antara 51-60 tahun 18%.

Analisis Bivariat

Tabel 2 menunjukkan analisis hubungan antara mekanisme koping dengan derajat depresi pada *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondo Hutomo Provinsi Jawa Tengah.

Data mengenai masing-masing item mekanisme koping yang digunakan oleh *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondo Hutomo Provinsi Jawa Tengah ditunjukkan pada Tabel 3.

Analisa hubungan mekanisme koping dengan derajat depresi pada *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondo Hutomo Jawa Tengah disajikan pada Tabel 4.

Hasil analisis hubungan mekanisme koping dengan derajat depresi *caregiver* pada pasien skizofrenia dengan menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan *P value* >0,05 bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara mekanisme koping dengan derajat depresi *caregiver* pada pasien skizofrenia. Tapi dapat dilihat disini bahwa pada Tabel 3 sebagian besar responden menggunakan mekanisme koping *planfull problem solving* sebanyak 86,2%. Mekanisme koping yang banyak digunakan berikutnya adalah *accepting responsibility* sebesar 60,3%. Pada Tabel 4 juga tampak bahwa responden dengan derajat depresi sedang dan berat menggunakan mekanisme koping yang berfokus pada emosi.

PEMBAHASAN

Caregiver pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah, lebih banyak yang tidak depresi (74,1%) sedangkan yang

TABEL 1
Distribusi Responden berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Status Marital, Hubungan Keluarga, Lama Merawat, Pekerjaan, Pendidikan

Variabel		Frekuensi	%
Usia	21 – 30	7	12,1
	31 – 40	8	13,8
	41 – 50	16	27,6
	51 – 60	18	31,0
	61 – 70	7	12,1
	> 70	2	3,4
Jenis kelamin	Laki-laki	27	46,6
	Perempuan	31	53,4
Marital	Belum menikah	8	13,8
	Menikah	50	86,2
Hubungan keluarga	Suami/istri	8	13,8
	Kakak/adik	18	31,0
	Orang tua	26	44,8
	Lainnya	6	10,3
Lama merawat	< 5 tahun	23	39,7
	5 – 10 tahun	24	41,4
	> 10 tahun	11	19,0
Pekerjaan	Kerja	30	51,7
	Tidak kerja	28	48,3
Pendidikan	SD	4	6,9
	SLTP	13	22,4
	SLTA	23	39,7
	Perguruan Tinggi	18	31,0
BDI	Tidak depresi	43	74,1
	Depresi ringan	12	20,7
	Depresi sedang	2	3,4
	Depresi berat	1	1,7
Coping	Fokus emosi	27	46,6
	Fokus problem	31	53,4

depresi ringan (20,7%) dan depresi sedang (3,4%) serta yang mengalami depresi berat (1,7%).⁹

Penelitian ini hampir sama dengan penelitian di Nigeria tahun 2019 tentang hubungan jenis koping dan depresi sejumlah *caregiver* anak penderita *cerebral palsy*. Hasil penelitian menunjukkan jenis koping yang berfokus pada emosi dan masalah ditemukan lebih protektif terhadap depresi dari jenis koping yang lain pada anak

penderita *cerebral palsy*. Penelitian lain pada RSJ Sambang Lihum Kalimantan Selatan tahun 2016 tentang Gambaran kecenderungan depresi keluarga pasien skizofrenia berdasarkan karakteristik demografi dan psikososial menunjukkan hasil bahwa didapatkan kategori normal (tidak depresi) 54%, derajat depresi ringan 22%, derajat depresi sedang 19% dan derajat depresi berat 5%.^{10,11}

TABEL 2
Data Demografi Berdasarkan Mekanisme Koping

Variabel		Coping				p
		Fokus emosi		Fokus problem		
		N	%	N	%	
Usia	21 – 30	3	11,1	4	12,9	0,186
	31 – 40	3	11,1	5	16,1	
	41 – 50	5	18,5	11	35,5	
	51 – 60	13	48,1	5	16,1	
	61 – 70	2	7,4	5	16,1	
	> 70	1	3,7	1	3,2	
Jenis kelamin	Laki-laki	12	44,4	15	48,4	0,764
	Perempuan	15	55,6	16	51,6	
Marital	Belum menikah	3	11,1	5	16,1	0,712
	Menikah	24	88,9	26	83,9	
Hubungan keluarga	Suami/istri	3	11,1	5	16,1	0,827
	Kakak/adik	9	33,3	9	29,0	
	Orang tua	13	48,1	13	41,9	
	Lainnya	2	7,4	4	12,9	
Lama merawat	< 5 tahun	10	37,0	13	41,9	0,575
	5 – 10 tahun	13	48,1	11	35,5	
	> 10 tahun	4	14,8	7	22,6	
Pekerjaan	Kerja	16	59,3	14	45,2	0,284
	Tidak kerja	11	40,7	17	54,8	
Pendidikan	SD	2	7,4	2	6,5	0,995
	SLTP	6	22,2	7	22,6	
	SLTA	11	40,7	12	38,7	
	Perguruan Tinggi	8	29,6	10	32,3	

Apabila mempunyai keluarga yang menderita skizofrenia dianggap sebagai suatu *stressor* bagi keluarga, hal ini tidak cukup untuk menimbulkan depresi pada keluarganya oleh karena terdapat faktor-faktor lain yang berperan misalnya problem masa anak, kepribadian, genetik dan sebagainya yang tidak dinilai pada penelitian ini.¹²

Mekanisme koping yang digunakan *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan RSJD Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah hampir sama antara *Emotion Focused Coping* dan *Problem Solving Focused Coping*. *Caregiver* pada pasien skizofrenia yang mengalami depresi ringan yang menggunakan mekanisme koping *Problem Solving Focused Coping* lebih

banyak dibandingkan dengan yang menggunakan mekanisme koping *Emotion Focused Coping*. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Provinsi Jawa Barat tahun 2012 tentang Strategi koping keluarga dalam merawat anggota keluarga penderita skizofrenia. Berdasarkan hasil penelitian, sebagian kecil keluarga cenderung menggunakan *problem solving focused coping* (38,5%), sebagian keluarga cenderung menggunakan *emotion focused coping* (48,0%), dan sangat sedikit keluarga yang cenderung menggunakan strategi koping keduanya (13,5%).^{18,19}

Caregiver pada pasien skizofrenia yang mengalami depresi sedang dan yang mengalami depresi berat pada

TABEL 3
Frekuensi dan persentase *Problem Focused Coping* serta *Emotion Focused Coping*

Mekanisme Koping	Frekuensi	%
Problem Focused Coping		
Confrontative coping	8	13,8
Planfull problem solving	50	86,2
Emotion Focused Coping		
Distancing	9	15,5
Self control	6	10,3
Seeking social support	8	13,8
Accepting responsibility	35	60,3
Escape avoidance and Possitive reapraisal	0	0

TABEL 4
Hubungan Mekanisme Koping dengan Derajat Depresi

Variabel	Coping				p
	Fokus emosi		Fokus problem		
	N	%	N	%	
Tidak depresi	21	77,8	22	71,0	0,123
Depresi ringan	3	11,1	9	29,0	
Depresi sedang	2	7,4	0	0,0	
Depresi berat	1	3,7	0	0,0	

penelitian ini menggunakan mekanisme koping *Emotion Focused Coping*, sedangkan *caregiver* pasien skizofrenia yang mengalami depresi sedang dan depresi berat tidak ada yang menggunakan mekanisme koping *Problem Solving Focused Coping*.

Caregiver yang cenderung menggunakan *emotional focused coping* merupakan *caregiver* yang menganggap suatu masalah sulit untuk dikontrol, sehingga dalam mengatasi depresi, mereka mengatur respon emosional untuk menyesuaikan diri pada situasi yang penuh dengan tekanan (Lazarus & Folkman, 1984). *Caregiver* yang cenderung menggunakan *problem focused coping* merupakan *caregiver* yang menganggap masalah dapat dikontrol sehingga untuk mengatasi depresi mereka berusaha untuk mengubah masalah yang dihadapi.²⁰

Caregiver berusaha mengenal masalah kesehatan, mengambil keputusan tindakan kesehatan yang tepat, memberi perawatan dan lingkungan yang baik untuk pasien. *Caregiver* mampu mempertahankan hubungan dengan menggunakan fasilitas kesehatan masyarakat dan lebih banyak mendapat informasi untuk menyelesaikan masalah yang ada.

Caregiver berusaha untuk menyadari tanggungjawab diri sendiri dalam permasalahan yang dihadapi dan mencoba menerima sambil berusaha untuk memperbaiki. *Caregiver* lebih memilih untuk melakukan kegiatan lain yang dianggap lebih menyenangkan. Hal ini dilakukan demi menenangkan emosinya daripada harus memikirkan masalah yang diakibatkan oleh pasien skizofrenia di rumah.²¹

Dalam menghadapi masalah lebih mencari makna positif mengenai keadaannya atau berpikir positif secara matang dan tenang dalam memahami masalah. *Caregiver* lebih berusaha menerima dengan ikhlas masalah yang muncul. Pada penelitian ini sebagian besar *caregiver* pasien skizofrenia adalah orangtua pasien (44%), sehingga mereka cenderung lebih menerima keadaan anaknya. Pada penelitian ini juga terlihat bahwa (41,4%) *caregiver* sudah merawat selama 5-10 tahun sehingga sudah bisa beradaptasi.

Saran penelitian selanjutnya yaitu masukkan parameter faktor seperti lama sakit, jenis skizofrenia, dan frekuensi kekambuhan dalam penilaian.

SIMPULAN

Tidak ada hubungan antara mekanisme koping dengan derajat depresi *caregiver* pasien skizofrenia di unit rawat jalan Rumah Sakit Amino Gondohutomo Jawa Tengah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. Rencana: Strategi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016;7.
2. Dinkes Semarang. Orang Dalam Gangguan jiwa: di Semarang. <https://www.ProfilDinkes-kota-Semarang>. 2018.
3. Guerriere DN, Zagorski B, Coyte PC. Care for the Family Caregiver: A Place to start. In: NAC.U.S. 2010;Vol 27:632-638.
4. Rofail D, Regnault A, le Scouiller S, Lambert J, Zarit SH. Assessing the impact on caregivers of patients with schizophrenia: psychometric validation of the Schizophrenia Caregiver Questionnaire (SCQ). BMC Psychiatry. 2016;16(1):245.
5. Demirbas H, Tugba E, Kizil O. Burnout and Related Factors in Caregivers of outpatients with Schizophrenia. Heighpubs Depress Anxiety. 2017;1:1-11.
6. Barbara KS, Danielle A, Schlosser P. Multifamily Group Treatment for Schizophrenia. NIH Public Access. 2012;59(3):2-5.
7. MacCourt P. Family Caregivers Advisory Committee, Mental Health Commission of Canada. National Guidelines for a Comprehensive Service System to Support Family Caregivers of Adults with Mental Health Problems and Illnesses. 2013.
8. Subandi MA. Interaksi Dinamis Penderita Gangguan Psikotik dengan Keluarga. Bul Psikol. 2014;22:87-93.
9. Sri IM. Kecenderungan Depresi Pada Keluarga Pasien Skizofrenia. 2003.
10. Obembe OB, Adeyemo S, Ogun OC, Ijarogbe GT. The relationship between coping styles and depression among caregivers of children with cerebral palsy in Nigeria, West Africa. Arch Clin Psychiatry. 2019;46(6):145-50.
11. Grover S, Pradyumna, Chakrabarti S. Coping among the caregivers of patients with schizophrenia. Ind Psychiatry J. 2015;24(1):5.
12. Kumari P, He G, Wang XH. Extent of Burden and coping among family Caregivers living with schizophrenic patients in Nepal. Int J Sci Basic Appl Res. 2014;14(1):428-443.
13. Chou PC, Chao YMY, Yang HJ, Yeh GL, Lee TS-H. Relationships between stress, coping and depressive symptoms among overseas university preparatory Chinese students: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2011;11(1):352.
14. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. 1994:32.
15. APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2015.
16. Retnowati R, Sriati MW. Strategi Koping Keluarga Dalam Merawat Anggota Keluarga Penderita Skizofrenia Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Provinsi Jawa Barat. 2012.
17. Sambang RSJ, Kalimantan L. Gambaran Kecenderungan Depresi Keluarga Pasien Skizofrenia Berdasarkan Karakteristik Demografi Demografi dan Psikososial. 2016.
18. Marcus M, Yasamy MT, Ommeren M, and Chisholm D. Depression A Global Public Health Concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012.
19. Tofoli SM, Baes CW, Martins CMS, Juruena M. Early life stress: HPA axis, and depression. Psychol Neurosci. 2011;4(2):229-234.
20. Benjamin JSM, Virginia ASM. Synopsis Psichiatri: Behavioral Sciences / Clinical Psichiatri. tenth edit.; 2010.



Case Report

Kasus Dua Orang Wanita Umur 36 Tahun dan 60 Tahun dengan Akromegali

Hermina Sukmaningtyas, Fajri Ismayanti

Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.521>

Diajukan: 26 Februari 2019
Diterima: 08 Mei 2020

Afiliasi Penulis:
KSM Radiologi

Korespondensi Penulis:
Fajri Ismayanti
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
fajri_ismiyanti@yahoo.com

Kasus Akromegali di RSUP Dr. Kariadi sangat jarang terdeteksi pada fase awal karena minimnya gejala yang ditimbulkan. Pasien ditemukan tanpa sengaja biasanya datang dengan keluhan penyerta yang lain. Pemeriksaan Radiologi membantu menegakkan diagnosis Akromegali.

Dilaporkan 2 kasus wanita usia 36 tahun dan 60 tahun dengan Akromegali. Kasus pertama Ny. D usia 36 tahun dengan keluhan benjolan di leher dan sulit menelan datang ke poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi. Pada pemeriksaan USG colli didapatkan pembesaran kelenjar tiroid, penebalan isthmus, nodul solid dengan jaringan nekrotik (ukuran terbesar $\pm 3,64 \times 2,16$ cm). Kasus kedua, Ny. N usia 60 tahun dengan keluhan nyeri diseluruh sendi. Tulang membesar, menstruasi berhenti pada usia 35 tahun. Pada pemeriksaan radiologi X Foto vertebra lumbosacral tampak gambaran Ankylosing Spondilosis. Pada pemeriksaan MRI kepala kedua pasien diatas ditemukan makroadenoma. Kedua pasien berperawakan pendek dengan pembesaran tangan, kaki dan tulang wajah (prognatism).

Akromegali adalah suatu penyakit akibat dari peningkatan sekresi hormon pertumbuhan (somatotropin) oleh sel eosinofilik dari lobus anterior kelenjar pituitari, yang disebabkan oleh hiperplasia kelenjar atau tumor yang menyebabkan pertumbuhan tulang yang meningkat. Akromegali umum ditandai dengan pembesaran tangan, kaki dan tulang wajah.

Akromegali menyebabkan perubahan bertahap pada bentuk wajah, seperti rahang bawah dan alis yang menonjol, hidung membesar, bibir menebal dan gigi jarang. Akromegali cenderung berkembang perlahan. Pemeriksaan foto cranium, tangan dan kaki menunjukkan kelainan pada tulang.

Dilaporkan kasus diatas untuk membantu klinisi menegakkan diagnosa Akromegali dengan menggunakan multi modalitas radiografi, sehingga dapat ditegakkan lebih awal untuk membantu tatalaksana pasien.

Kata kunci : Akromegali, Prognatism, Makroadenoma

Two cases of women 36 and 60 years old with acromegaly

Abstract

Acromegaly is a rare case especially in early stage due to lack of clinical symptoms. This case was incidentally found along with other symptoms. Radiological imaging is very useful in diagnosing acromegaly.

This case reported two women aged 36 years old and 60 years old with acromegaly. The first one, Mrs. D had swollen neck and swallowing difficulty, referred by internal division. Neck sonography showed thyroid enlargement, isthmus thickening, solid nodules and necrotic area within. Second case Mrs. N with arthralgia, bone enlargement, and amenorrhoea since 35 years of age. Lumbosacral radiography presented a bamboo spine appearance. Brain MR both of them presented macroadenoma. Patient appeared short stature, and enlarged extremities (prognatism).

Acromegaly is a disease caused by increased secretion of growth hormone (somatotropin) by eosinophilic cells of the anterior lobe of the pituitary gland, which is caused by glandular or tumor hyperplasia which causes increased bone growth. General acromegaly is characterized by enlargement of the hands, feet and facial bones.

Acromegaly causes gradual changes in the shape of the face, such as the lower jaw and prominent eyebrows, enlarged nose, thickened lips and rare teeth. Acromegaly tends to develop slowly. Examination of photos of cranium, hands and feet shows abnormalities in the bones.

By using multi radiographic modalities, acromegaly can be enforced earlier so that it helps the management of patients.

Keywords : Acromegaly, prognatism, macroadenoma

PENDAHULUAN

Kasus akromegali di RS Kariadi sangat jarang ditemukan pada masa awal dikarenakan minimnya gejala yang ditimbulkan. Pasien sering ditemukan tanpa sengaja dan biasanya datang dengan keluhan penyerta yang lain.

Dilaporkan 2 kasus wanita usia 36 tahun dan 60 tahun dengan akromegali yang datang dengan keluhan benjolan di leher dan keluhan nyeri diseluruh sendi. Perawakan pasien hampir mirip yaitu sama-sama pendek dengan pembesaran tangan, kaki dan tulang wajah (prognatism). Pada beberapa pemeriksaan radiologi ditemukan bahwa keluhan tersebut merupakan suatu komplikasi dari akromegali.

LAPORAN KASUS

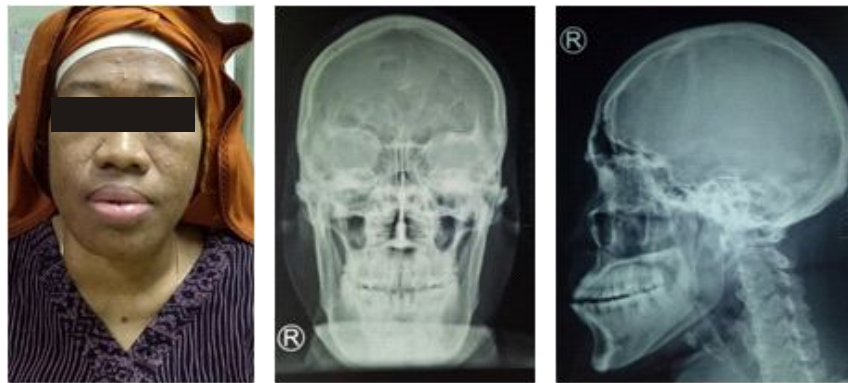
Pasien pertama, Ny. DS umur 36 tahun dengan keluhan utama benjolan di leher dan sulit menelan datang ke poliklinik penyakit dalam RS Kariadi. Keluhan dirasakan sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit, 5 bulan sebelum ke rumah sakit pasien merasa ada benjolan di leher kanan, tak terasa sakit awalnya. Pada pemeriksaan USG colli didapatkan pembesaran kelenjar tiroid kanan kiri dan penebalan isthmus disertai multiple nodul solid dengan jaringan nekrotik didalamnya (ukuran terbesar $\pm 3,64 \times 2,16$ cm, pada lobus tiroid kanan) [gambar 1]. Dilakukan pemeriksaan X Ray Cranium AP-Lateral penebalan calvaria dan sella tursica dengan jarak anterior-posterior sinus frontalis (ukuran $\pm 1,5$ cm), Protusi struktur mandibula disertai pelebaran sela gigi dan Penebalan protuberentia occipitalis [gambar 2]. Dilakukan pemeriksaan X Foto pedis kanan kiri AP-Oblik ditemukan pelebaran phalang proksimal digiti 1-5 pedis kanan kiri, Penebalan *soft tissue* regio pedis dan

digit 1-5 kanan kiri dan penebalan *heel pad thickness* kanan kiri (kanan $\pm 3,6$ mm, kiri $\pm 3,2$ mm) [gambar 3]. Dilakukan pemeriksaan X Foto pedis kanan kiri AP-Oblik ditemukan pelebaran phalang proksimal digiti 1-5 pedis kanan kiri, Penebalan *soft tissue* regio pedis dan digit 1-5 kanan kiri dan Penebalan *heel pad thickness* kanan kiri (kanan $\pm 3,6$ mm, kiri $\pm 3,2$ mm) [gambar 4]. Dilakukan pemeriksaan MRI Kepala ditemukan massa solid dengan intratumoral hemorrhage pada fossa pituitari meluas ke suprasella dan parasella kanan. Ukuran $\pm AP 1,97 \times CC 3,43 \times LL 2,95$ cm, sesuai gambaran macroadenoma (*Knosp Grade 4*). Massa tumor juga tampak menyebabkan *encasement* arteri carotis interna kanan segment cavernous dan menekan ringan nervus cranialis regio parasella kanan [gambar 5].

Pasien kedua, Ny. N usia 60 tahun datang ke Poli Penyakit Dalam RS Kariadi dengan keluhan nyeri diseluruh sendi. Sejak 5 hari terakhir, tulang terasa membesar, menstruasi berhenti pada usia 35 tahun. Dilakukan pemeriksaan X Foto Toraks AP-Erect, tampak elongation aorta, gambaran bronchitis dan margin inferior kosta 3,4,5 posterior kanan kiri tampak menebal. Pada pemeriksaan X Ray cranium AP-Lateral, curiga gambaran Prignatism dengan Penebalan dinding cranium, tabula interna dan eksterna, Pelebaran jarak anteroposterior sinus frontalis (18mm, N = 17mm), mendukung suatu Akromegali [gambar 6]. Dilakukan pemeriksaan X Foto Thoracal AP-Lateral dan Lumbosacral AP-Lateral, tampak gambaran *Bamboo Spine*, Mendukung gambaran *Ankylosing Spondylitis*. X Foto Pelvis AP tampak Sacroilitis kanan kiri [gambar 7]. Dilakukan pemeriksaan X Foto Pedis Lateral Ny. N 60 Tahun (*Heel Pad*), tampak penebalan *Heel Pad* kanan kiri (kanan 30 mm, kiri 26 mm ; N : 18.6 mm) [gambar 8]. Dilakukan pemeriksaan MRI kepala tampak lesi bentuk



Gambar 1. Akromegali pada Ny. D 36 tahun dengan goiter. **A.** Fotografi pasien tampak pembesaran leher kanan. **B dan C.** USG tiroid, tampak Pembesaran glandula tiroid kanan kiri dengan multiple nodul solid didalamnya (ukuran terbesar $\pm 3,64 \times 2,16$ cm, pada lobus tiroid kanan) disertai penebalan isthmus. **D.** Limfadenopati intraglandular submandibular kanan (ukuran $\pm 0,73 \times 2,1$ cm)



Gambar 2. X Ray Cranium AP–Lateral Ny. D 36 Tahun. Mendukung gambaran akromegali dengan Penebalan calvaria dan sella tursica, Jarak anterior–posterior sinus frontalis (ukuran $\pm 1,5$ cm), protusi struktur mandibula disertai pelebaran sela gigi dan penebalan protuberentia occipitalis



Gambar 3. X Foto pedis kanan kiri AP–Oblik Ny. D 36 tahun, mendukung gambaran akromegali dengan pelebaran phalang proksimal digiti 1–5 pedis kanan kiri, penebalan *soft tissue* regio pedis dan digiti 1–5 kanan kiri dan Penebalan *heel pad thickness* kanan kiri (kanan $\pm 3,6$ mm, kiri $\pm 3,2$ mm)

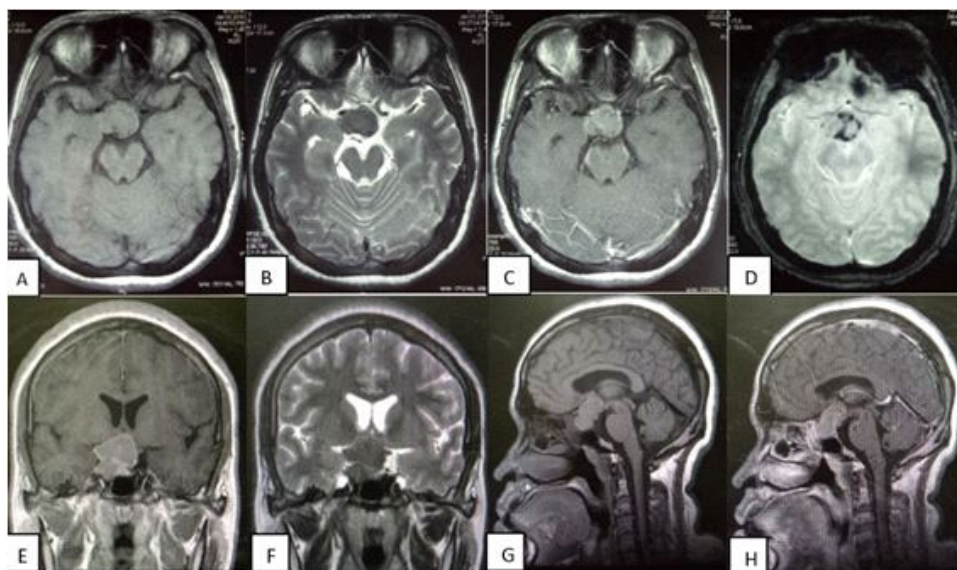
lobulated, batas tegas, tepi regular pada intrasella (regio hipofise) yang tampak menyebabkan pelebaran dan *flattening dorsum sella* serta pendesakan *chiasma nerve optic*, pada bagian posterior tampak menempel dengan arteri carotis interna kanan kiri yang berasal dari *pituitary gland*, cenderung makroadenoma. Tampak pula penebalan os cranium [gambar 9].

DISKUSI

Akromegali pada usia dewasa paling umum ditandai dengan pembesaran tangan, kaki dan tulang wajah. Akromegali menyebabkan perubahan bertahap pada bentuk wajah, seperti rahang bawah dan alis yang menonjol, hidung yang membesar, bibir yang menebal



Gambar 4. X Foto pedis kanan kiri AP–Oblik Ny. D 36 Tahun, mendukung gambaran akromegali dengan pelebaran phalang proksimal digiti 1–5 pedis kanan kiri, Penebalan *soft tissue* regio pedis dan digiti 1–5 kanan kiri dan Penebalan *heel pad thickness* kanan kiri (kanan $\pm 3,6$ mm, kiri $\pm 3,2$ mm)



Gambar 5. MRI kepala Ny. D 36 tahun. **A.** T1WI Axial, **B.** T2WI Axial. **C.** T1WI+C Axial. **D.** GRE Axial. **E.** T1WI+C Coronal. **F.** T2WI Coronal. **G.** T1WI Sagital. Tampak massa solid dengan intratumoral hemorrhage pada fossa pituitari meluas ke suprasella dan parasella kanan. Ukuran \pm AP 1,97 x CC 3,43 x LL 2,95 cm, sesuai gambaran Macroadenoma (*Knosp Grade 4*), massa tumor juga tampak menyebabkan *encasement* arteri carotis interna kanan segment cavernous dan menekan ringan nervus cranialis regio parasella kanan.

dan jarak gigi melebar. Akromegali cenderung berkembang perlahan, sehingga tanda awal mungkin tidak mudah terlihat selama beberapa tahun, terkadang penderita hanya membandingkan keadaannya dengan foto foto lama. Pemeriksaan foto cranium, tangan dan kaki menunjukkan kelainan pada tulang. Pemeriksaan MRI atau CT Scan kepala didapatkan massa pada fossa pituitary.¹⁴

Akromegali mendekati 40 kasus untuk 1 juta populasi dan insidennya tiga kasus per satu juta penduduk pertahun. Akromegali dapat terjadi pada wanita dan pria. Umur rata-rata gangguan ini diketahui adalah 40 tahun dan penyakitnya bertahan selama

5 sampai 10 tahun. Pada 99% kasus, akromegali disebabkan oleh sekresi GH (*Growth Hormone*) dari adenoma pituitari. Tumor biasanya menghasilkan GH sendiri, tetapi kadang mengsekresi prolactin dan hormon tiroid. Akromegali yang disebabkan oleh ekskresi ektopik GHRH (*Growth Hormon Releasing Hormon*) sangat jarang. Kadang dijumpai pada kelainan genetik yang langka yaitu *Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) type 1, McCune Albright Syndrome* atau *Carney Complex*.^{2,5}

Stimulasi jangka panjang dari epitel folikel oleh hormon pertumbuhan (GH) dan faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1) dapat menyebabkan gangguan pada fungsi tiroid dan massa tiroid sert menyebabkan



Gambar 6. Ny. N 60 Tahun. Kiri, X Foto Toraks AP Erect, tampak Elongation aorta, gambaran bronchitis dan margin inferior kosta 3,4,5 posterior kanan kiri tampak menebal. X Ray Cranium AP Lateral, curiga gambaran Prignatism dengan penebalan dinding cranium, tabula interna dan eksterna, Pelebaran jarak anteroposterior sinus frontalis (18 mm, N = 17 mm), mendukung suatu Akromegali.



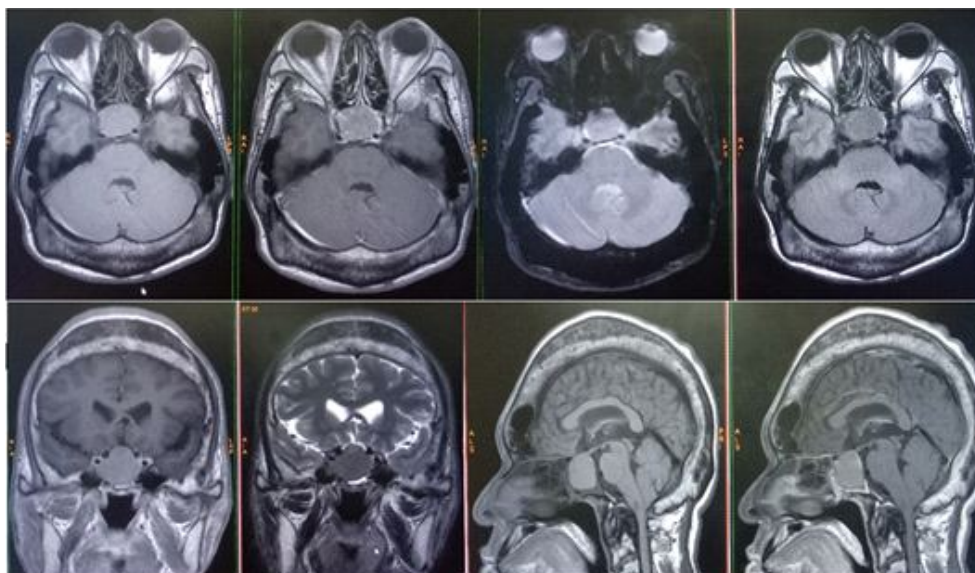
Gambar 7. Ny. N 60 Tahun. X Foto Thoracal AP–Lateral dan Lumbosacral AP–Lateral, tampak gambaran *Bamboo Spine*, Mendukung gambaran *Ankylosing Spondylitis*. X Foto Pelvis AP tampak *Sacroilitis* kanan kiri



Gambar 8. X Foto Pedis Lateral Ny. N 60 Tahun (*Heel Pad*), tampak penebalan *Heel Pad* kanan kiri (kanan 30 mm, kiri 26 mm ; N : 18,6 mm)

goiter. Paling sering non toksik multinodular goiter. Nodul lebih banyak ditemukan pada pasien akromegali aktif dan untuk menurunkan besar volume tiroid bisa diterapi dengan somatostatin analog. Hubungan antara volume tiroid dengan kadar IGF-1 tidak jelas. Setiap pasien akromegali harus dilakukan evaluasi hormonal dan pemeriksaan radiologi tiroid untuk mengetahui kelainan tiroid sejak dini dan menghindari kanker tiroid stadium lanjut.⁶

Akromegali juga dapat menyebabkan kelainan berupa sindrom dismorfik seperti pada ekstremitas (tangan dan kaki) tampak melebar; jari melebar, menebal dan tampak memendek; soft tissue tampak melebar. Pasien kadang menyadari bahwa lingkaran jari semakin melebar sehingga ukuran cincin jadi lebih besar dalam waktu beberapa tahun, kadang juga ukuran sepatu yang meningkat. Wajah mempunyai ciri khas, biasanya; hidung tampak melebar dan menebal. Tulang pipi



Gambar 9. Ny. N usia 60 tahun dengan akromegali. Pada pemeriksaan MRI Kepala dengan kontras. **A.** T1WI Axial. **B.** T1WI+C Axial. **C.** T2*GRE Axial. **D.** T2FLAIR Axial. **E.** T1WI+C coronal. **F.** T2WI coronal. **G.** T1WI sagittal dan **H.** T1WI+C Sagital. Tampak lesi Bentuk lobulated, batas tegas, tepi regular pada intrasella (regio hipofise) yang tampak menyebabkan pelebaran dan *flattening dorsum sella* serta pendesakan *chiasma nerve optic*, pada bagian posterior tampak menempel dengan arteri carotis interna kanan kiri berasal dari *pituitary gland*, cenderung makroadenoma. Tampak pula penebalan os cranium.

tampak tegas, dahi tampak menonjol, bibir menebal dan garis wajah tampak jelas. Dahi dan kulit sekitarnya tampak menebal. Tulang dagu (mandibula) tumbuh secara perlahan, terlihat sekitar beberapa tahun kemudian.^{13,5,7,8}

Pemeriksaan radiologi konvensional cranium tampak penebalan pada ossa cranium disertai peningkatan densitasnya, diploe tampak obliterasi, sella tursica, tempat bernaungnya kelenjar pituitary, bisa atau kadang tidak melebar, diameter maksimal pada AP 16 mm dan vertical 12 mm serta sinus frontal tampak melebar dan pneumatisasi mastoid air cells tampak meningkat.⁹

Pemeriksaan radiologi konvensional toraks tampak pelebaran kosta akibat dari peningkatan pertumbuhan *costo-chondral*. Pada pemeriksaan radiologi konvensional vertebra tampak *scalloping* atau *biconcavity posterior margin* yang disebabkan oleh reabsorpsi tulang yang terganggu, kadang tampak pula kifotik thoracal dan lordosis lumbal. Diskus intervertebralis kadang melebar karna pertumbuhan kartilago bertambah. Kelainan artikuler tampak pada akromegali sebagai bagian dari komplikasi, *degeneratif joint disease* karena *overgrowth* dari kartilago. Kombinasi dari pelebaran celah sendi, osteofit, sclerosis subkondral dan gambaran lesi "cyst-like" mirip dengan proses primer osteoarthritis. Tampak pula gambaran ankylosing spondylitis.^{14,7}

Pemeriksaan radiologi konvensional tangan tampak pelebaran caput metacarpal dengan penebalan irregular kortek, gambaran seperti osteofit (bisa tampak),

peningkatan ukuran sesamoid pada *metacarpophalangeal joint* ibu jari (sangat membantu), nilai sesamoid indeks (didapat dari tinggi dan lebar, dalam mm) >30 mm pada wanita dan >40 pada pria yang dicurigai akromegali. Tampak pula perubahan pada bagian distal phalang; basis tampak melebar, celah sendi juga melebar karna hipertrofi kartilago serta hipertrofi *soft tissue* (kadang), membentuk gambaran "spade-shaped finger".

Pemeriksaan radiologi konvensional kaki tampak penebalan tumit (*heel pad*) yang diukur jarak dari dasar posteroinferior calcaneus ke dasar *soft tissue* kaki); N = 22–24mm. Semakin tebal, maka kemungkinan akromegali semakin besar tampak pula pelebaran celah sendi metatarsophalangeal disertai abnormalitas pada phalang distalnya (gambaran spade-like-♠).

Akromegali disebabkan oleh banyak faktor, jika penyebab akromegali adalah suatu massa pada fossa pituitari, maka pemeriksaan CT scan kepala dan MRI kepala menjadi modalitas pemeriksaan radiologi canggih yang dapat dilakukan. massa di kelenjar pituitari sangat baik didiagnosa dengan MRI, karena memiliki resolusi teknik paling baik dibandingkan dengan modalitas radiologi lainnya untuk mengidentifikasi perubahan *soft tissue*. Jika dicurigai suatu tumor parasella, MRI khusus difokuskan ke kelear pituitari, karena jika menggunakan pemeriksaan kepala rutin dengan potongan yang tebal sering tidak memadai untuk memvisualisasikan tumor hipofisis yang relatif kecil.¹⁶

Pemeriksaan MRI kepala tanpa kontras untuk menilai suatu tumor pada fossa pituitari dengan menilai

apakah ada atau tidak pelebaran dari sella tursica, erosi dari dinding sella tursica atau ekstensi ke sinus sphenoid atau ke glandula pituitari posterior, apakah meluas ke regio parasella atau sinus cavernosus, pendesakan infundibulum dan elevasi chiasma optikus. Pada pemeriksaan MRI kepala dengan kontras, massa tumor tampak *slightly enhancement*.¹⁷ Efek massa yang disebabkan oleh pendesakan tumor ini bisa menimbulkan gejala klinis yang bervariasi antara yaitu nyeri kepala sampai keluhan fungsi penglihatan menurun akibat dari pendesakan chiasma optikus.¹⁸ Penilaian ini bisa dibagi dengan grading sistem Knosp yang dibagi menjadi 5 grade yaitu grade 0 bila massa tidak meluas melewati garis sepanjang aspek medial dari loop bawah dan atas dari arteri karotid internal (garis intercarotid medial), grade 1 bila massa meluas ke lateral melewati garis intercarotid medial tetapi tidak melewati garis medial dari garis intercarotid, grade 2 bila massa meluas ke lateral melewati garis intercarotid medial dan garis intercarotid tetapi tidak melewati garis intercarotid lateral. Grade 3 bila massa meluas melewati garis intercarotid lateral. Grade 4 jika massa tampak mengencase arteri karotis interna.¹⁷

SIMPULAN

Pemeriksaan radiografi konvensional umumnya cukup baik untuk mengidentifikasi awal dari suatu akromegali. MRI merupakan modalitas terpilih untuk mengevaluasi kelainan pada fossa pituitari. CT Scan efektif untuk mengevaluasi erosi maupun destruksi tulang pada regio pituitari. Dengan menggunakan multi modalitas secara radiografi maka radiolog dapat memberikan interpretasi yang lebih bermakna sehingga membantu dalam tatalaksana pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Chanson, P., Salenave, S., Kamenicky, P., Cazabat, L. & Young, J. Acromegaly. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23, 555-574 (2009).
- Hossain, B. & Drake, W. M. Acromegaly. *Med. (United Kingdom)* 45, 480-483 (2017).
- Melmed, S. *Acromegaly. Endocrinology: Adult and Pediatric* (Elsevier Inc., 2016). doi:10.1016/B978-0-323-18907-1.00012-3
- Melmed, S. *Acromegaly. The Pituitary: Fourth Edition* 1, (2017).
- Information, B. Basic Information. i, 1-3 (2014).
- Dąbrowska, A. M., Tarach, J. S., Kurowska, M. & Nowakowski, A. State of the art paper Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch. Med. Sci.* 4, 837-845 (2014).
- Adam Greenspan, J. B. *Orthopedic Imaging, Acromegaly*. (2015).
- Jack Edeiken M.D, P. j H. M. *Goldens diagnostic radiology*. (2003).
- Nagaraj, T. et al. The size and morphology of sella turcica: A lateral cephalometric study. *J. Med. Radiol. Pathol. Surg.* 1, 3-7 (2015).
- Tehranchi, A., Motamedian, S. R., Saedi, S., Kabiri, S. & Shidfar, S. Correlation between frontal sinus dimensions and cephalometric indices: A cross-sectional study. *Eur. J. Dent.* 11, 64-70 (2017).
- Akhlaghi, M., Bakhtavar, K., Moarefdoost, J., Kamali, A. & Rafeifar, S. Frontal sinus parameters in computed tomography and sex determination. *Leg. Med.* 19, 22-27 (2016).
- Tarhan, F., Koç, G., Erdo an, N. K. & Öruk, G. Hand Measurements in the Follow-up of Acromegaly. *Jbr-Btr* 96, 311313 (2013).
- Simone Walddt, Klaus Woertler. Measurement and classifications in musculoskeletal radiology. (thieme, 2013).
- Melmed, S. & Kleinberg, D. *Pituitary Masses and Tumors. Williams Textbook of Endocrinology* (Elsevier Inc., 2011). doi:10.1016/B978-1-4377-0324-5.00009-2
- Maya, M. & Pressman, B. D. Pituitary Imaging. *Pituit. Fourth Ed.* 645669 (2017). doi:10.1016/B978-0-12-804169-7.00023-4
- Ouyang, T., Rothfus, W. E., Ng, J. M. & Challinor, S. M. Imaging of the pituitary. *Radiol. Clin. North Am.* 49, 549-571 (2011).
- Mccracken, D. J. A. Y., Chu, J. & Oyesiku, N. M. 44 - Pituitary Tumors: Diagnosis and Management. *Principles of Neurological Surgery* (Elsevier Inc., 2018). doi:10.1016/B978-0-323-43140-8.00044-5
- Randhawa, A., Gogineni, S., Mishra, C. & Shetty, S. Marfan syndrome: Report of two cases with review of literature. *Nig J Clin Pr.* 15, 364 (2012).
- Features, C., Diagnosis, D., Features, R. & Defects, G. B. 55 Marfan Syndrome. *J. Bone Jt. Surg. Am.* Vol. 741-743
- Lundby, R. *Radiological imaging in the investigation of Marfan syndrome*. (2011).
- Dawn A. Tamarkin. *Hypothalamus and Pituitary. Williams Textbook of Endocrinology* (Elsevier Inc., 2011). doi:10.1016/B978-0-323-29738-7.00007-1
- Mercado, M. Endocrine and Metabolic Disorders. *Curr. Diagnosis 2014* (2014). doi:10.1016/B978-1-4557-0296-1.00011-7
- Katznelson, L. & Atkinson, J. L. D. AACE Guidelines for the diagnosis and treatment of Acromegaly. *Endocr. Pract.* 17, 1-44 (2011).
- Mebis, L. & Berghe, G. Van Den. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. *Elsevier* 25, 745-757 (2011).



Case Report

Kematian Mendadak Akibat Kardiomiopati Hipertrofi pada Dewasa Muda

Raja Al Fath, Widya Iswara¹, Arif Rahman Sadad²,
Intarniati Nur Rohmah², Sigid Kirana Lintang Bhima²

¹Bagian/SMF Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo

²Bagian/SMF Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.522>

Diajukan: 05 Maret 2019

Diterima: 27 Maret 2019

Afiliasi Penulis:

KSM Ilmu Kedokteran Forensik

Korespondensi Penulis:

Raja Al Fath Widya Iswara
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

anggiyastivh@gmail.com

Latar belakang : Kematian mendadak merupakan kasus yang paling sering terjadi dan dapat ditemukan dalam berbagai macam kondisi. Penyebab kematian mendadak terbanyak adalah sistem kardiovaskular dan salah satu kelainan yang jarang terjadi adalah kardiomiopati hipertrofi. Kardiomiopati hipertrofi merupakan kelainan jantung yang ditandai dengan hipertrofi miokardial akibat mutasi sarkomer dengan angka kejadian 1 dari 500 orang dewasa. Temuan utama pada kardiomiopati hipertrofi antara lain adanya hipertrofi ventrikel dan atau septum interventrikel, kerusakan miosit dan peningkatan fibrosis miokardium. Terdapat variasi manifestasi klinis pada Kardiomiopati hipertrofi, dari asimtomatik hingga mengakibatkan kematian mendadak akibat gagal jantung. Tujuan laporan kasus ini adalah mengetahui diagnosis kematian akibat kardiomiopati hipertrofi pada dewasa muda.

Kasus : Seorang laki-lakusia 18 tahun ditemukan meninggal di kamar kostannya dibawa ke kamar jenazah RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk diotopsi. Pemeriksaan luar tidak ditemukan tanda-tanda kekerasan. Pemeriksaan dalam didapatkan adanya jendalan darah dalam ventrikel, hipertrofi ventrikel kiri, penebalan pada katub jantung, pengerasan pada otot jantung dan penggantung katub serta tanda asfiksia. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan kardiomiopati hipertrofi.

Pembahasan : Patogenesis kardiomiopati hipertrofi dapat menyebabkan asfiksia yaitu terjadinya mutasi intrasarkomer yang meningkatkan peningkatan sensitivitas dan produksi Calsium yang mengakibatkan peningkatan kontraksi miokardium sehingga menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Selain itu juga terjadi peningkatan sintesis kolagen yang mengakibatkan terjadinya fibrosis miokard yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Terjadinya hipertrofi ventrikel kiri jangka panjang akan menyebabkan kondisi gagal jantung yang dapat mengakibatkan asfiksia.

Simpulan : Kematian mendadak akibat kardiomiopati hipertrofi merupakan hal yang jarang. Oleh karena itu dibutuhkan otopsi yang teliti dan pemeriksaan histopatologi untuk mendiagnosis dengan pasti.

Kata kunci : Kematian mendadak, kardiomiopati hipertrofi, dewasa muda, sarkomer

Sudden death due to hypertrophic cardiomyopathy in young adults

Abstract

Background : Sudden death is the most common case and can be found in a variety of conditions. The most common cause of death is the cardiovascular system and a rare one disorders is hypertrophic cardiomyopathy. Hypertrophy cardiomyopathy is a heart disorder characterized by myocardial hypertrophy due to sarcomere mutations with an incidence of 1 in 500 adults. The main findings in hypertrophic cardiomyopathy include the presence of ventricular hypertrophy and / or interventricular septum, myocyte damage and increased myocardial fibrosis. There are variations in clinical manifestations in hypertrophic cardiomyopathy, from asymptomatic to sudden death due to heart failure. The purpose of this case report is to know the diagnosis of sudden death due to hypertrophic cardiomyopathy in young adults

Case : A 18-year-old man was found dead in his boarding room. On the external examination there were no signs of violence. On the internal examination in the presence of blood in the ventricles, left ventricular hypertrophy, thickening of the entire heart valve, hardening of the heart muscle and hanging valves and signs of asphyxia. Histopathological examination showed hypertrophic cardiomyopathy.

Discussion : The pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy can cause asphyxia is the occurrence of intrasarcomere mutations that increase the sensitivity and production of calcium which results in increased contraction of the myocardium causing left ventricular hypertrophy. In addition there is also an increase in collagen synthesis which results in the occurrence of myocardial fibrosis which causes left ventricular hypertrophy. The occurrence of long-term left ventricular hypertrophy will cause a condition of heart failure which can lead to asphyxia.

Conclusion : Sudden death due to hypertrophic cardiomyopathy is rare one. Therefore a careful autopsy is needed and histopathological examination is needed to get definitive diagnose.

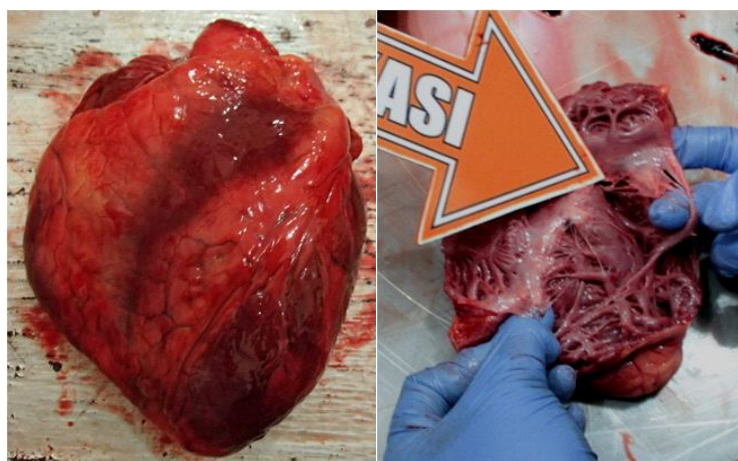
Keywords : Sudden death, hypertrophic cardiomyopathy, young adults, sarcomere

PENDAHULUAN

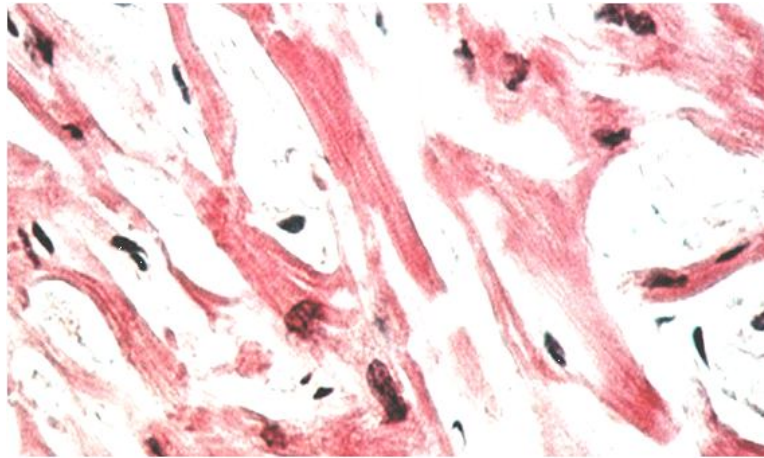
Kematian mendadak merupakan salah satu kasus yang paling sering terjadi dan dapat ditemukan dalam segala macam kondisi. Kematian akibat penyakit jantung menduduki persentase tertinggi dari semua penyebab kematian mendadak yang disebabkan penyakit.¹ Salah satu kematian mendadak akibat penyakit jantung yang jarang terjadi adalah kardiomiopati hipertrofi.² Kardiomiopati adalah sekumpulan kelainan pada jantung dengan kelainan utama terbatas pada miokardium. Kondisi ini seringkali berakhir dengan gagal jantung. Kardiomiopati hipertrofi merupakan kelainan jantung yang ditandai oleh hipertrofi

miokardial tanpa diketahui etiologinya yang diduga akibat mutasi sarkomer dengan angka kejadian 1 dari 500 orang dewasa.^{2,3}

Kardiomiopati hipertrofi sering tidak terdeteksi sampai dewasa muda dan bahkan sampai usia 40 tahun, hanya 0,09% anak yang diskriming dengan potensi kardiomiopati hipertrofi pada pemeriksaan fisik sebelum olahraga.⁴ Sulitnya diagnosis dini kardiomiopati hipertrofi juga diakibatkan banyaknya variasi mutasi genetik dan sifat individual dari remodeling jantung yang terjadi selama kehidupan seseorang.⁵ Temuan utama pada kardiomiopati hipertrofi antara lain adanya hipertrofi ventrikel dan atau septum interventrikel, kerusakan miosit dan peningkatan fibrosis miokardium.



Gambar 1. Temuan Otopsi Jantung



Gambar 2. Histopatologi Otot Jantung

Terdapat variasi manifestasi klinis pada Kardiomiopati hipertrofi, dari asimtomatik hingga mengakibatkan kematian mendadak akibat gagal jantung.^{4,5} Pada laporan kasus ini akan menyajikan kematian mendadak akibat kardiomiopati hipertrofi pada dewasa muda.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki usia 18 tahun, berstatus mahasiswa ditemukan meninggal di dalam kamar kost-nya tanggal 17 Juli 2015 pada pukul 08.00 WIB. Polisi kemudian datang di TKP untuk melihat kondisi korban dan tidak menemukan tanda-tanda kekerasan maupun obat-obatan di dekat korban. Jenazah kemudian dibawa ke kamar jenazah RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk dilakukan otopsi dengan Nomor Surat Permintaan Visum: R/65/VII/2015/Ver/RESKRIM.

Dilakukan pemeriksaan jenazah di kamar jenazah RSUP Dr. Kariadi Semarang pukul 10.30 WIB dan didapatkan hasil : seorang laki-laki, usia+17 tahun, berat badan 58 kg, panjang badan 160 cm, warna kulit sawo matang, rambut warna hitam, lurus, pendek, kesan gizi cukup (IMT : 22,65 kg/m²). Pemeriksaan tanda pasti kematian didapatkan lebam mayat pada tengkuk, punggung, pinggang, bokong, warna merah keunguan, hilang dengan penekanan; kaku mayat pada kelopak mata, rahang bawah, dapat dilawan; pembusukan tidak ada. Pemeriksaan tubuh bagian luar didapatkan selaput lendir mulut tampak kebiruan, ujung jari dan jaringan di bawah kuku anggota gerak atas dan bawah tampak kebiruan, tidak didapatkan tanda-tanda kekerasan.

Temuan dari pemeriksaan tubuh bagian dalam didapatkan hasil :

- Rongga kepala : berat otak besar 1300 gram, berat otak kecil 150 gram, berat batang otak 100 gram, pelebaran pembuluh darah pada permukaan otak, belitan otak melebar, parit otak menyempit, pada pengirisan tampak bintik perdarahan pada pengirisan otak besar, otak kecil dan batang otak.

- Leher : buih halus di saluran nafas, pembuluh darah terisi penuh dengan darah gelap dan encer.
- Rongga dada : paru kanan berat 500 gram, paru kiri berat 450 gram, pada pengirisan terdapat buih halus serta darah gelap dan encer, jantung berat 400 gram, pengerasan otot jantung dan katub jantung, rongga jantung kecil, tebal otot jantung kanan 1 cm, tebal otot jantung kiri 2 cm
- Rongga perut : pelebaran pembuluh darah tirai dan penggantungan usus.
- Rongga panggul : kandung kemih dalam batas normal

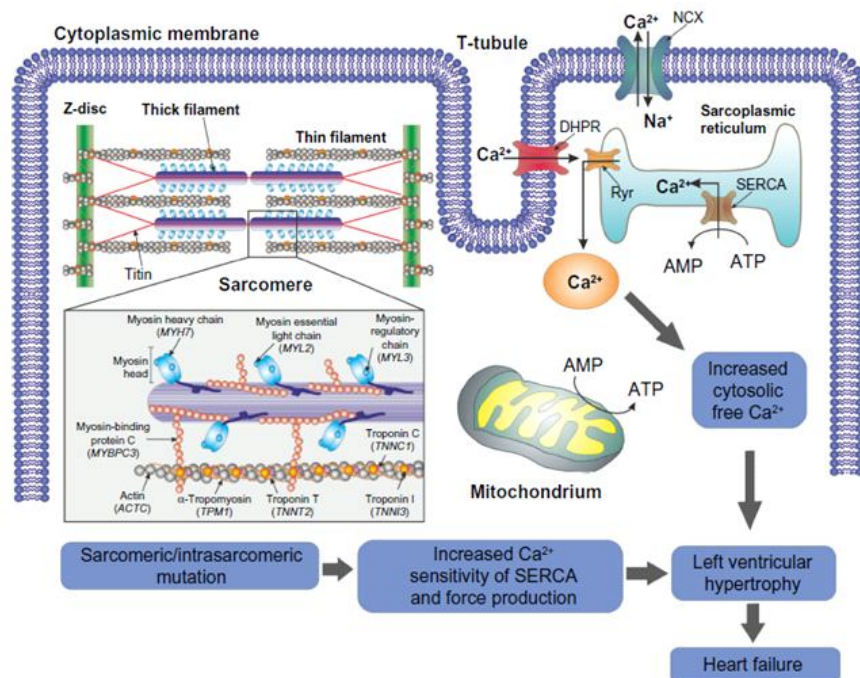
Pada pemeriksaan toksikologi dengan menggunakan sampel darah dan urin tidak didapatkan racun apapun.

Temuan dari pemeriksaan penunjang berupa gambaran histopatologi otot jantung menunjukkan kerusakan dan hipertrofi otot jantung dengan karakteristik fibrosis intersisial. Dengan kesimpulan sediaan menunjukkan gambaran kardiomiopati hipertrofi yang mengakibatkan mati lemas.

Berdasarkan temuan-temuan yang didapatkan dari pemeriksaan luar, dalam dan penunjang dapat disimpulkan bahwa sebab kematian korban adalah penyakit jantung yaitu kardiomiopati hipertrofi yang menimbulkan kondisi gagal jantung sehingga mengakibatkan mati lemas. Waktu kematian antara dua sampai enam jam sebelum pemeriksaan dilakukan.

PEMBAHASAN

Kardiomiopati hipertrofi adalah suatu penyakit autosomal dominan yang ditandai oleh hipertrofi ventrikel terutama ventrikel kiri (ketebalan > 15 mm pada satu atau lebih segmen miokardium) dan berhubungan dengan non-dilatasi ventrikel dengan tidak adanya kondisi lain yang menyebabkan kelainan pada jantung.^{6,7} Spektrum klinik dari kardiomiopati hipertrofi sangatlah kompleks dan mencakup suatu variasi fenotip yang mengarahkan pada perbedaan tipe dari manifestasi.



Gambar 3. Patogenesis gagal jantung akibat mutasi sarkomer/intrasarkomer⁷

Walaupun banyak pasien kardiomiopati hipertrofi tanpa gejala (asimtomatik), sekitar 25% akan menimbulkan gejala atau risiko menjadi aritmia dan kematian jantung mendadak. Kejadian kematian mendadak pada kardiomiopati hipertrofi hanya sekitar 1% kasus terutama pada usia muda dan atlet. Pada usia lanjut kejadian kematian mendadak akibat kardiomiopati hipertrofi dapat terjadi namun dengan risiko yang sangat kecil. Manifestasi klinik dapat terjadi tanpa gejala prodormal dan hanya 50% kasus terjadi setelah melakukan aktivitas berat.^{7,8}

Kardiomiopati hipertrofi merupakan hasil mutasi pada gen yang mengkode komponen sarkomer otot jantung sehingga memberikan dasar patologis untuk fenomena tersebut dan berpartisipasi dalam patofisiologi penyakit, seperti disfungsi diastolik dan perkembangan iskemia.⁴ Terdapat tiga mutasi gen utama yang menyebabkan kardiomiopati hipertrofi yaitu MYH7, MYBPC3 dan TNNT2.^{4,9} Mutasi MYH7 adalah mutasi rantai berat B-myosin yang hadir dalam 30–40% kasus kardiomiopati hipertrofi. MYH7 bertanggungjawab untuk rentang yang luas perubahan struktural mulai dari hipertrofi ventrikel kiri berat hingga menjadi gagal jantung dan mengakibatkan kematian jantung mendadak.¹⁰ Mutasi MYBPC3 mengubah protein pengikat myosin yang biasanya menyebabkan penyakit yang lebih ringan dengan onset yang lebih tua (usia paruh baya) dan terjadi pada 30–40% kasus. Sebagian besar pasien yang mengalami gagal jantung memiliki B-myosin atau mutasi gen protein pengikat myosin. TNNT2 mengkodekan untuk troponin T jantung. Mutasi

TNNT2 menyebabkan perubahan ringan remodeling jantung pada 10–15% kasus kardiomiopati hipertrofi namun sangat berkorelasi besar dengan kejadian kematian jantung mendadak.^{4,9}

Pada kardiomiopati hipertrofi, keadaan kontraktilitas miokard dipengaruhi oleh hipertrofi kardiomiosit, kerusakan dan peningkatan fibrosis miokard.⁷ Faktanya, miokardium jantung pada kardiomiopati hipertrofi terdiri dari miosit dengan inti yang terdistorsi dan miofibril yang tidak teratur. Morfologi ini memiliki dampak negatif pada relaksasi jantung dan menyebabkan aritmia dan progresifitas gagal jantung.¹¹ Meskipun pengetahuan yang terbatas tentang mekanisme yang terlibat dalam modifikasi kardiomiosit pada kardiomiopati hipertrofi, sudah diketahui bahwa patogenesis utama terkait dengan mutasi pada tingkat protein sarkomer dan protein lain yang terlibat dalam kontraksi otot dan kekuatan transduksi. Sarkomer yang bertanggung jawab untuk kontraksi otot, dibentuk oleh miofibril kontraktil yang terdiri dari filamen tebal (miosin) dan filamen tipis (aktin dan protein pengatur terkait yaitu tropomyosin dan troponin C, I, dan T) yang saling meluncur melewati satu sama lain. Protein lain yang terlibat dalam pemeliharaan dan pengaturan struktur dan fungsi sarkomer termasuk *myosin binding protein* (MyBP)-c, titin, dan tropomyosin. Beberapa mitokondria, yang bertanggung jawab untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) untuk kontraksi, tersebar di antara myofibril.^{7,12}

Eksitasi listrik miosit menyebabkan tingginya peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler, suatu

kondisi yang disebut perpaduan eksitasi-kontraksi, yang memulai pelepasan kalsium lebih lanjut dari retikulum sarkoplasma. Kontraksi sarkomer kemudian diprakarsai oleh pengikatan kalsium dengan troponin C, memungkinkan proyeksi molekul miosin untuk berinteraksi dengan molekul aktin, melalui proses yang bergantung pada adenosin trifosfat. Relaksasi terjadi akibat turunnya konsentrasi kalsium dalam miosit dan akibatnya lepasnya troponin C. Pada kardiomiopati hipertrofi, mutasi yang terjadi pada tingkat sarkomer nantinya akan mengakibatkan penggunaan adenosin trifosfat yang tidak efisien atau berlebihan sehingga menyebabkan kekurangan energi.^{12,13} Selain itu, kebutuhan energi ini akan mempengaruhi homeostasis kalsium dan perpaduan eksitasi-kontraksi, yang pada akhirnya mempengaruhi kapasitas relaksasi kardiomiosit dan kekuatan kontraktilitas. Lebih jauh lagi, mutasi pada protein sarkomer tampaknya memicu peningkatan awal dalam sintesis kolagen yang akan menimbulkan fibrosis miokard segera pada kardiomiopati hipertrofi. Fibrosis miokard bersama dengan peningkatan ukuran kardiomiosit akan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri miokard.^{7,14}

Fibrosis miokard pada pasien kardiomiopati hipertrofi sangat berhubungan erat dengan kematian miosit yang disebabkan oleh mutasi sarkomer. Karena terbatasnya fungsi dari kardiomiosit maka pemeliharaan integritas struktural jantung dilakukan oleh fibroblas. Namun, karena fibroblas tidak memiliki kapasitas kontraktil, upaya tambahan diperlukan dari kardiomiosit untuk bertahan sehingga akan menimbulkan aktivasi neurohormonal, kematian kardiomiosit lebih lanjut dan peningkatan fibrosis. Fibrosis miokard dan iskemia lebih lanjut dapat mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri dan menyebabkan pasien mengalami aritmia ventrikel dan akhirnya menyebabkan kematian jantung mendadak. Kondisi klinis ini terjadi secara tak terduga, terutama pada orang muda, termasuk atlet terlatih. Hipertrofi ventrikel kiri sangat tergantung pada usia, terutama terjadi selama atau segera setelah periode pertumbuhan somatik cepat yang terjadi selama masa pubertas.^{7,14,15}

Terdapat dua macam bentuk kardiomiopati hipertrofik antara lain : hipertrofi yang simetris atau konsentris dan hipertrofi septal simetris dengan left ventricular outflow tract obstruction atau disebut juga *idiopathic hypertrophic subaortic stenosis* (IHSS), atau *hypertrophic obstructive outflow tract obstruction* dan dengan tanda *left ventricular outflow tract obstruction*.^{14,15} Gangguan irama sering terjadi dan menyebabkan berdebar-debar, pusing sampai sinkop. Tekanan darah sistolik dapat pula menurun, banyak kasus kardiomiopati hipertrofik tidak bergejala/asimtomatik.^{15,16} Temuan *post mortem* antara lain : hipertrofi ventrikel dengan atau tanpa hipertrofi septal, pengerasan katup jantung, tanda-tanda gagal jantung berupa tanda asfiksia.^{16,17} Pada pemeriksaan

histopatologi didapatkan kerusakan, ekstrim hipertrofi, karakter miosit bercabang-cabang dengan fibrosis intersisial.^{17,18}

Pada kasus ini termasuk dalam kematian mendadak karena sejak onset gejala sampai kematian terjadi berlangsung kurang dari 24 jam. 60-70% penyebab kematian mendadak terbanyak adalah akibat penyakit kardiovaskular.^{1,16} Dari hasil otopsi didapatkan organ yang mengalami kelainan adalah jantung berupa kardiomegali dengan LVH, pengerasan otot jantung dan katub jantung, rongga jantung kecil disertai tanda-tanda mati lemas pada organ lain. Oleh karena itu kemungkinan besar penyebab kematiannya adalah penyakit kardiovaskular. Pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan gambaran kardiomiopati. Kardiomiopati sendiri terbagi atas tiga yaitu kardiomiopati hipertrofi, kardiomiopati dilatasi dan kardiomiopati restriktif. Perbedaan utama ketiga kardiomiopati terletak pada ukuran rongga jantung, ketebalan dinding miokardium, serta fungsi sistolik dan diastolik.^{14,16,17} Pada pasien yang sudah meninggal temuan *post mortem* yang patognomonis adalah ukuran rongga jantung dimana pada kardiomiopati hipertrofi cenderung kecil atau sempit serta miokardium cenderung tebal (LVH).¹⁷ Sesuai dengan temuan otopsi dan histopatologis dan didukung dengan usia korban maka sangat mendukung diagnosis pasti kematian adalah kardiomiopati hipertrofi.

Patogenesis suatu kardiomiopati hipertrofi dapat menyebabkan mati lemas yaitu pada kardiomiopati terjadi mutasi intrasarkomer yang meningkatkan peningkatan sensitivitas dan produksi Calcium yang mengakibatkan peningkatan kontraksi miokardium sehingga menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Selain itu juga terjadi peningkatan sintesis kolagen yang mengakibatkan terjadinya fibrosis miokard yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Terjadinya hipertrofi ventrikel kiri jangka panjang akan menyebabkan kondisi gagal jantung berupa aritmia ventrikel yang dapat mengakibatkan afiksia (mati lemas).^{3,6,7}

SIMPULAN

Kematian mendadak akibat kardiomiopati hipertrofi merupakan hal yang jarang. Kematian yang terjadi pada kardiomiopati hipertrofi akibat kondisi gagal jantung sehingga menyebabkan mati lemas. Oleh karena itu dibutuhkan otopsi yang teliti dan pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis dengan pasti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilhelm M *et al.* Sudden cardiac death in forensic medicine - swiss recommendations for a multidisciplinary approach. Swiss Medical Weekly 2015; 145: 1-6.

2. Albakri A. Hypertrophic cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods. *Clinical and Medical Investigations* 2018;3(2): 1-16.
3. Bittencourt MI *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2016;29(6):504-511.
4. Jacobs C. Hypertrophic cardiomyopathy in adults: An overview. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2014;26: 465-470
5. Christiaans I *et al.* Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: Determining the best cardiological screening strategy. *European Heart Journal* 2011;32 : 1161-1170.
6. Pantazis A, Vischer AS, Tome MCP, Castelletti S. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Research and Practice* 2015;10: 45-53.
7. Rodrigues CR, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *The Application of Clinical Genetics* 2014;7:195-208.
8. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2703-38.
9. Kacem S, Cheniti G. Genetic testing in management of hypertrophic cardiomyopathy fifth in series. *European Journal of Cardiology Practice.* 2015;13:26.
10. Melacini P *et al.* Clinicopathology profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2010;21: 2111-2123.
11. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn.* 2013;15:158-170.
12. Dupuis LJ, Lumens J, Arts T, Delhaas T. Mechano-chemical interactions in cardiac sarcomere contraction: a computational modeling study. *PLOS Computational Biology* 2016; 12(10):1-20.
13. Solaro RJ. Sarcomere control mechanisms and the dynamics of the cardiac cycle. *J Biomed Biotechnol* 2010: 1-8.
14. Argulian E, Sherrid MV, Messerli FH. Misconceptions and facts about hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Medicine* 2016;129(2): 148-152.
15. Brouwer WP, Van Dijk SJ, Steinen GJ, Van Rossum AC, Van der Velden J, Germans T. The development of familial hypertrophic cardiomyopathy: From mutation to bedside. *European Journal of Clinical Investigation* 2011;41: 568-578.
16. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1249-1254.
17. Saukko P, Knight B. *Knight's Forensic Pathology* 4th ed. HodderArnold, USA; 2016.
18. Kumar V, Abas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology* 9th edition. London : Elsevier; 2011.



Case Report

Schneiderian Carcinoma

Ledisda Apriana, Udadi Sadhana, Indra Wijaya, Vega Karlowee

Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.523>

Diajukan: 05 Maret 2019
Diterima: 27 Maret 2019

Afiliasi Penulis:
KSM Ilmu Kedokteran Forensik

Korespondensi Penulis:
Raja Al Fath Widya Iswara
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
anggiyastivh@gmail.com

Latar belakang : *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) adalah keganasan paling umum dari kepala dan leher (sekitar 3%), tetapi hanya <1% dari seluruh jenis keganasan (insidensi jarang), yang dibagi menjadi jenis *keratinizing* dan *non-keratinizing*. *Non-keratinizing squamous cell carcinoma* mempunyai berbagai nama lain, salah satunya *Schneiderian carcinoma*. Dahulu, *Schneiderian carcinoma* disebut sebagai *Carcinoma Ex–Schneiderian Papilloma (malignant transformation)*. Atas kelangkaan dan keberagaman penamaan kasus ini, maka penulis tertarik untuk menyajikan kasus ini.

Laporan kasus : Seorang laki-laki 68 tahun datang dengan keluhan utama benjolan di leher kanan. Dilakukan tindakan *wide* eksisi dan rekonstruksi, kemudian dikirimkan sampel untuk pemeriksaan histopatologi, didapatkan gambaran kelompok-kelompok sel epitelial ganas, dengan inti bulat oval, pleomorfik, hiperkromatik, berkromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, mitosis dapat ditemukan, tumbuh papilifer, infiltratif diantara dalam stroma jaringan ikat fibrous. Dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan pengecatan imunohistokimia yang memberikan hasil: CK5/6 positif, P63 positif, dan Ki67 positif >80%.

Diskusi : Ciri dan gejala pada pasien ini sesuai dengan kekhasan epidemiologi berdasarkan literatur. Berdasarkan pemeriksaan histopatologis dan pulasan imunohistokimia menyokong diagnosis *Squamous cell carcinoma*, transisional *differentiated (Schneiderian carcinoma)* regio colli sisi dekstra.

Simpulan : Pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia pada kasus *Schneiderian carcinoma* ini menjadi penting serta harus dibedakan dengan jenis lainnya karena masing-masing manajemen dan prognosinya pun berbeda.

Kata kunci : *Schneiderian carcinoma*, *nonkeratinizing squamous cell carcinoma*, *transisional differentiated, Carcinoma Ex–Schneiderian Papilloma*

Schneiderian Carcinoma

Abstract

Background : Squamous Cell Carcinoma (SCC) is rare, accounting for <1% of malignant tumours and only about 3% of malignancies of the head and neck, that includes a keratinizing and a non keratinizing type. Nonkeratinizing squamous cell carcinoma has various other names, which one is Schneiderian carcinoma. In the past, Schneiderian carcinoma was referred to as Carcinoma Ex Schneiderian Papilloma (Malignant Transformation). Based on the scarcity and diversity of naming these cases, the authors are interested to presenting this case.

Case description : A 68-year-old man comes with a complaint of a lump in the right neck. Wide excision and reconstruction were carried out, then samples were sent for histopathology, a description of malignant epithelial cell groups, with oval, pleomorphic, hyperchromatic, coarse chromatin nuclei, eosinophilic cytoplasm, mitosis can be found, papilliferous growth, infiltrative within the tissue fibrous stroma. Follow-up examination with immunohistochemical staining that gave results: CK5/6 positive, P63 positive, and Ki67 >80%.

Discussion : Characteristics and symptoms in these patients are consistent with epidemiological characteristics based on literature. Based on histopathological and immunohistochemical examination support to diagnosis Squamous cell carcinoma, transitional differentiated (Schneiderian carcinoma) in colli region right side.

Conclusion : Histopathology and immunohistochemistry examination in the case of Schneiderian carcinoma are important and must be distinguished from other types because each management and prognosis are different.

Keywords : Schneiderian carcinoma, nonkeratinizing squamous cell carcinoma, transitional differentiated, Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma

PENDAHULUAN

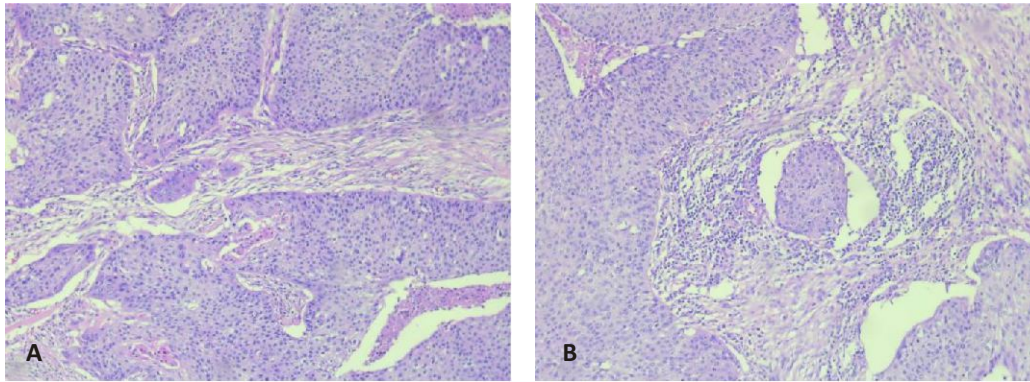
Squamous Cell Carcinoma (SCC) adalah neoplasma epitel ganas yang berasal dari epitel mukosa rongga hidung atau sinus paranasal yang dibagi menjadi jenis *keratinizing* dan *non-keratinizing*. *Non-keratinizing carcinoma* mempunyai berbagai nama lain, yaitu: *Schneiderian carcinoma*, *cylindrical cell carcinoma*, *transitional (cell) carcinoma*, *Ringertz carcinoma*, *respiratory epithelial carcinoma*.¹

Schneiderian papilloma (SP) adalah tumor sinonasal jinak yang jarang, dimana transformasi ganas dilaporkan

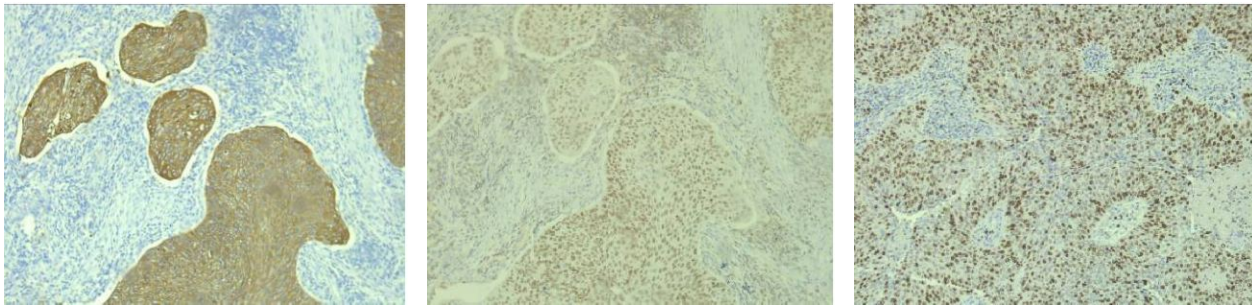
sekitar 27%. Transformasi *Schneiderian papilloma* menjadi ganas secara umum berhubungan dengan adanya *human papillomavirus* (HPV), displasia skuamosa yang signifikan, atau keganasan umum lainnya. Inilah mengapa dahulu *Schneiderian carcinoma* disebut sebagai *Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma (malignant transformation)*.² Berdasarkan uraian tersebut, atas kelangkaan dan keberagaman penamaan kasus ini, maka kami disini menyajikan kasus *Squamous cell carcinoma, transitional differentiated (Schneiderian carcinoma)* regio colli sisi dekstra, yang didiagnosis menggunakan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia.



Gambar 1. A, B, C) Sediaan wide eksisi yang dikirim untuk pemeriksaan histopatologi



Gambar 2. Gambaran mikroskopis. **A)** Tampak kelompok-kelompok sel epithelial ganas, dengan inti bulat oval, pleomorfik, hiperkromatik, berkromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, mitosis dapat ditemukan, tumbuh papilifer, infiltratif diantara stroma jaringan ikat fibrous. **B)** Lymphangioinvasi; pewarnaan H&E, 100x.



Gambar 3. Pulasan imunohistokimia, 100x; A) CK5/6 (+) positif, B) P63 (+) positif dan C) Ki67 (+) positif >80% yang menyokong diagnosis *Squamous cell carcinoma, transisional differentiated (Schneiderian carcinoma)* regio colli sisi dekstra.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki 68 tahun datang ke RSUP Dr. Kariadi (RSDK) tanggal 3 Januari 2019 dengan keluhan utama benjolan di leher kanan yang semakin lama semakin membesar sejak Juni 2017. Pasien sebelumnya dilakukan eksisi biopsi di RSUD Tegal pada September 2017 dengan hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA) adalah transisional cell carcinoma. Pada pemeriksaan saat awal datang di RSDK tidak ditemukan keluhan maupun kelainan fisik lainnya. Pasien didiagnosis klinis awal dengan *Squamous Cell Carcinoma Transisional Type* regio Colli Dextra, T2N1M0. Pemeriksaan laboratorium darah saat awal datang tak tampak kelainan bermakna. Pemeriksaan radiologi foto polos thorax dan USG abdomen sehari setelah masuk rumah sakit dalam batas normal. Dilakukan tindakan *wide* eksisi dan rekonstruksi, kemudian dikirimkan sampel. Sediaan yang dikirim untuk pemeriksaan histopatologi berupa 1 potong jaringan yang berupa massa melekat kulit dan rambut berukuran total 10x8x4 cm, dengan ukuran kulit 10x8x0,2 cm, kulit memberi kesan dalam batas normal. Massa

warna coklat keabuan, dengan konsistensi padat kenyal, tampak berdungkul-dungkul. Pada pembedahan, massa tampak berongga-rongga, sebagian rapuh, keluar cairan kecoklatan disertai area berpapil-papil, tampak pula area nekrotik diameter 4 cm disertai perdarahan [Gambar 1].

Pada pemeriksaan mikroskopis, dengan pewarnaan Haematoxylin dan Eosin (HE) tampak kelompok-kelompok sel epithelial ganas, dengan inti bulat oval, pleomorfik, hiperkromatik, berkromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, mitosis dapat ditemukan, tumbuh papilifer. Massa tumbuh infiltratif diantara stroma jaringan ikat fibrous yang sembab, hiperemis, disertai sebaran sel radang limfosit, histiosit. Tampak pula gambaran invasi sel ganas pada pembuluh darah dan limfe diantara proliferasi folikel limfoid dengan centrum germinativum masih jelas [Gambar 2].

Dari gambaran histopatologi HE, didiagnosis sebagai *Squamous cell carcinoma, transisional differentiated* regio colli sisi dekstra disertai *Reactive hyperplasia lymphoid*. Dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan pengecatan imunohistokimia yang memberikan hasil: CK5/6 positif, P63 positif, dan Ki67 positif >80% [Gambar 3]. Berdasarkan pemeriksaan histopatologis

dan pulasan imunohistokimia menyokong diagnosis *Squamous cell carcinoma, transisional differentiated (Schneiderian carcinoma)* regio colli sisi dekstra.

DISKUSI

Squamous Cell Carcinoma adalah neoplasma epitel ganas yang berasal dari epitel mukosa rongga hidung atau sinus paranasal yang mencakup jenis *keratinizing* dan *non-keratinizing*. *Non-keratinizing carcinoma* mempunyai berbagai nama lain, yaitu: *Schneiderian carcinoma, cylindrical cell carcinoma, transitional (cell) carcinoma, Ringertz carcinoma, respiratory epithelial carcinoma*.¹

Schneiderian papilloma (SP) adalah tumor sinonasal jinak yang jarang. Transformasi ganas dilaporkan sekitar 27%, meskipun dalam praktik sehari-hari tingkat transformasi tampaknya jauh lebih rendah. Kriteria yang digunakan untuk menunjukkan transformasi ganas tidak didefinisikan dengan baik. Sementara ada beberapa seri dalam literatur Inggris yang melaporkan transformasi ganas pada *Schneiderian papilloma*, informasi tersebut dikelompokkan dalam data tentang *Schneiderian papilloma* secara umum, tentang adanya *human papillomavirus (HPV)*, signifikansi displasia skuamosa pada *Schneiderian papilloma*, atau tentang keganasan secara umum. Inilah mengapa dahulu *Schneiderian carcinoma* disebut sebagai *Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma (malignant transformation)*.²

Sementara itu, SCC adalah keganasan paling umum dari kepala dan leher (sekitar 3%), tetapi hanya <1% dari seluruh jenis keganasan (insidensi jarang). Ini sangat jarang pada anak-anak, dan laki-laki terkena lebih sering (sekitar 1,5 kali) dari perempuan. Secara umum usia pasien sekitar 55–65 tahun.^{1,3} *Schneiderian papilloma*, ada tiga jenis (*exophytic, inverted, dan oncocytic*) sebagaimana didefinisikan oleh WHO. SCC dapat muncul pada ketiganya, tetapi sangat jarang pada papilloma eksofitik.⁴ Dalam kasus kami, pasien merupakan seorang laki-laki usia 68 tahun, dengan keluhan benjolan di sisi kanan leher yang semakin membesar dan kadang nyeri. Ciri dan gejala pada pasien ini sesuai dengan kekhasan epidemiologi berdasarkan literatur.

Secara khas, pada pemeriksaan histopatologis, *Schneiderian carcinoma* tumbuh berupa sarang-sarang atau sel-sel saling beranastomosis dalam lapisan submukosa. dengan stroma permukaan yang halus dan batas yang tumbuh menonjol ke dalam menimbulkan desmoplasia minimal atau tidak sama sekali. Pola ini mengingatkan pada karsinoma urothelial (karenanya sinonim juga dengan "karsinoma sel transisional") dan mungkin sulit dikenali sebagai invasif, terutama pada biopsi kecil. *Schneiderian carcinoma* memiliki penampilan yang immatur, dengan atau tanpa keratinisasi minimal, inti tumor berbentuk oval, dan rasio inti dan sitoplasma tinggi. Kadang-kadang ada sel-sel musinus yang

tersebar. Derajat atipia inti beragam, tetapi angka mitosis biasanya banyak, dan nekrosis sering terjadi. Tidak ada derajat yang ditetapkan untuk penilaian tumor dalam varian ini.¹

SCC dapat berupa eksofitik, fungating, atau papiler, rapuh, hemoragik, sebagian nekrotik, atau indurasi, terbatas maupun infiltratif.^{1,5} Pada kasus kami, ciri temuan makroskopis sesuai dengan ciri pada literatur.

Gambaran khas dari tumor ini ditandai dengan pola pertumbuhan plexiform. Mengarah ke jaringan di bawahnya dengan batas yang halus, umumnya berbatas tegas. Oleh karena itu, bukti pasti invasi stromal mungkin sulit ditemukan. Biasanya tidak ada maturasi pada sarang-sarang epitel, seperti pada karsinoma sel transisional saluran kemih, yang menyerupai subtype tumor ini. Atipia sitologis hadir pada tingkat yang signifikan. Seperti namanya, tumor ini umumnya tidak menunjukkan bukti histologis keratinisasi, meskipun beberapa derajat mungkin terlihat. Tumor mungkin berdiferensiasi sedang atau buruk, tipe yang terakhir sulit dikenali sebagai skuamosa, dan harus dibedakan dari neuroblastoma atau karsinoma neuroendokrin.^{1,6}

Sel-sel neoplastik imunoreaktif dengan pankeratin dan sebagian besar kasus menunjukkan reaktif fokal yang kuat dengan CK5/6, EMA, P63 dan CK903.² CK5/6 positif pada sitoplasma sel tumor, 65–100% di epitel mesothelioma, terutama dikenali pada *squamous cell carcinoma* pada kulit. EMA positif pada membran dan sitoplasma sel tumor, penanda pada banyak carcinoma dari berbagai jaringan normal maupun neoplastik termasuk epitel skuamosa.⁷ P63 merupakan penanda yang baik untuk *squamous cell carcinoma*.⁸ Kami menyajikan kasus *Squamous cell carcinoma, transisional differentiated (Schneiderian carcinoma)* regio colli sisi dekstra yang didiagnosis menggunakan imunohistokimia, dari hasil *wide* eksisi dan rekonstruksi.

Penyakit lokal lanjut memperburuk prognosis. Kelangsungan hidup 5 tahun keseluruhan untuk SCC adalah sekitar 60%. Prognosis berkorelasi dengan stadium. Pasien dengan tipe karsinoma non-keratin cenderung melakukan lebih baik daripada mereka yang tipe keratinisasi.¹

SIMPULAN

Squamous Cell Carcinoma adalah keganasan paling umum dari kepala dan leher (sekitar 3%), tetapi hanya <1% dari seluruh jenis keganasan (insidensi jarang). SCC merupakan neoplasma epitel ganas yang berasal dari epitel mukosa rongga hidung atau sinus paranasal yang mencakup jenis *keratinizing* dan *non-keratinizing*. *Non-keratinizing carcinoma* mempunyai berbagai nama lain, *Schneiderian carcinoma* merupakan salah satunya, Penamaan ini menjadi penting serta harus dibedakan dengan jenis lainnya karena masing-masing manajemen

dan prognosisnya pun berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. B.Z. Pilch, J. Bouquot, L.D.R. Thompson. Squamous cell carcinoma. WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. 2005: 15-17.
2. J Nudell, S Chiosea, L.D.R. Thompson. Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma (Malignant Transformation): A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 20 Cases Combined with a Comprehensive Review of the Literature. *Head and Neck Pathol* (2014) 8:269-286.
3. Lester D. R. Thompson. Update From the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumours of the Ear. *Head and Neck Pathol* (2017) 11:78-87
4. James S. Lewis Jr. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Review with Emphasis on Emerging Histologic Subtypes and the Role of Human Papillomavirus. *Head and Neck Pathol* (2016) 10:60-67.
5. Juan Rosai. Respiratory tract: Nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. *Surgical Pathology*: 10th edition. 2011: 291-297.
6. Hui Jeong Jeong, Jin Roh, Bong-Jae Lee, Kyung Ja Cho. Low-Grade Papillary Schneiderian Carcinoma: A Case Report. *Head and Neck Pathol* (2018) 12:131-135.
7. Michael G. Lacey. Cell Marque Immunohistochemistry Reference Guide Vol.11. 2016: 1-309.
8. M.S.A. Tuffaha, H. Guski, G. Kristiansen. Epithelial-related antigen. *Immunohistochemistry in Tumor Diagnostics*. 2018: 24-26.



Case Report

Case report Guillain-Barré syndrome in pregnancy

Fajar Sekti Reliyana¹, Retnaningsih²

¹Departement of Neurology Faculty Medicine Diponegoro University

²Departement of Neurology Dr. Kariadi Hospital

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.524>

Diajukan: 04 Maret 2019

Diterima: 14 April 2019

Afiliasi Penulis:

KSM Ilmu Penyakit Saraf

Korespondensi Penulis:

Fajar Sekti Reliyana
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

hisbulloh@yahoo.com

Background : Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute demyelinating polyradiculopathy that usually present as progressive and symmetrical muscle weakness accompanied by absence or loss of deep tendon reflexes. This has been associated with various infectious agents, such as *Campylobacter jejuni* and usually occurs after 2–4 weeks after respiratory or gastrointestinal diseases. Estimated general incidence in population was 0.75–2: 100,000. Pregnancy can increase risk of GBS. The diagnostic criteria of GBS consist of clinical, laboratory and electrophysiological tests. Developing treatments such as plasmapheresis and intravenous immunoglobulin (IVIG) are relatively safe in pregnancy. Time and methode of delivery are based on obstetric indications and depend on maternal and fetal status.

Purpose : The condition is rare in pregnancy and only few cases have been reported in literature. Appropriate management of pregnant patients with GBS is needed.

Case report : We presented the case of a 20-year-old woman, with a 20-week pregnancy. She had experienced various complications from her GBS such as syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), dysphagia, type 2 respiratory failure, and infectious during hospital treatment. The termination of pregnancy was carried out at 34 weeks with consideration of maternal and fetal conditions. She delivered a healthy baby.

Conclusion : GBS in pregnancy must be handled by a multidisciplinary team involving neurologists, obstetricians, internist, and anesthetists.

Keywords : Gullain Barre syndrome, pregnancy, intensive care management, SIADH, Intraveva Immunoglobulin, plasmapheresis

INTRODUCTION

Guillain-Barre syndrome (GBS) also known as Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP) is characterized by progressive weakness, increases paralysis and areflexia with or without abnormal sensory function. Common symptoms that occur are flaccid weakness at any age.^{2,4} Although this case is rare, it increases the need for pregnant women with GBS to support ventilation and a higher mortality rate (10%).¹ About one third of patients with GBS will require mechanical ventilation and most GBS-related deaths occur as a result of respiratory failure. In developing countries, GBS has been shown to be an important cause of flaccid paralysis. Population-based surveys documented annual incidence of GBS had been carried out in various countries around the world and generally occur at rates of 1–3 per 100,000 individuals per year. In a cohort study, age-adjusted relative risk showed the risk for GBS was lower during pregnancy and increased after delivery. The condition usually relapse during consecutive pregnancy.⁴

Occurrence of GBS in the third trimester of pregnancy carries the risk of respiratory complications and prematurity. There is no specific therapy for GBS; Corticosteroids when used alone show minimal therapeutic effect. Therapeutic Plasma Exchange was the first therapeutic modality. An international RCT compared therapy with TPE, IVIG or TPE followed by IVIG in 383 adult patients with severe GBS resulting in all three is equivalent. There were no significant differences

for all the treatment groups in disability improvement nor the time recovery (TPE group 49 days, IVIG group 51 days, and TPE/IVIG group 40 days). In primary treatment TPE procedure is recommended Grade 1A, category I. After IVIG, TPE is recommended for grade 2C category III.¹¹ There is no increased rate in spontaneous abortion related with TPE and IVIG treatment. The increased incidence of respiratory complications is mostly caused by the gravid uterus. Mechanical ventilation due to GBS: 33% in pregnancy vs 16% in non pregnancy. Mortality due to GB syndrome multiplies when suffering in the third trimester.⁵

CASE REPORT

A 19-year-old woman in her first pregnancy, at 20 weeks gestation reported to the emergency ward because of numbness and weakness in all of her limbs for past 7 days and difficulty in breathing for last 2 hours. She was in acute respiratory distress and a neurological examination revealed decreased power in all limbs, dysphagia, disphonia, N IX-X paralysis with decrease swallowing, absent deep tendon reflexes, and sensory loss in her limb. The size of her uterus history corresponded and ultrasound showed a 20 week single active fetus with no anomalies.

From blood examination we found mild anemia, increased coagulation study quantitative D-dimer 1540, fibrinogen titer 455.8, Hb: 9.4; Ht: 27.6; Erythrocyt 3.17; Leucosyt 11.2; Trombocyte 294; blood sugar 112; acid lactat 1.8; SGOT 54; SGPT46; Ureum 13; creatinin 0.6; Mg:

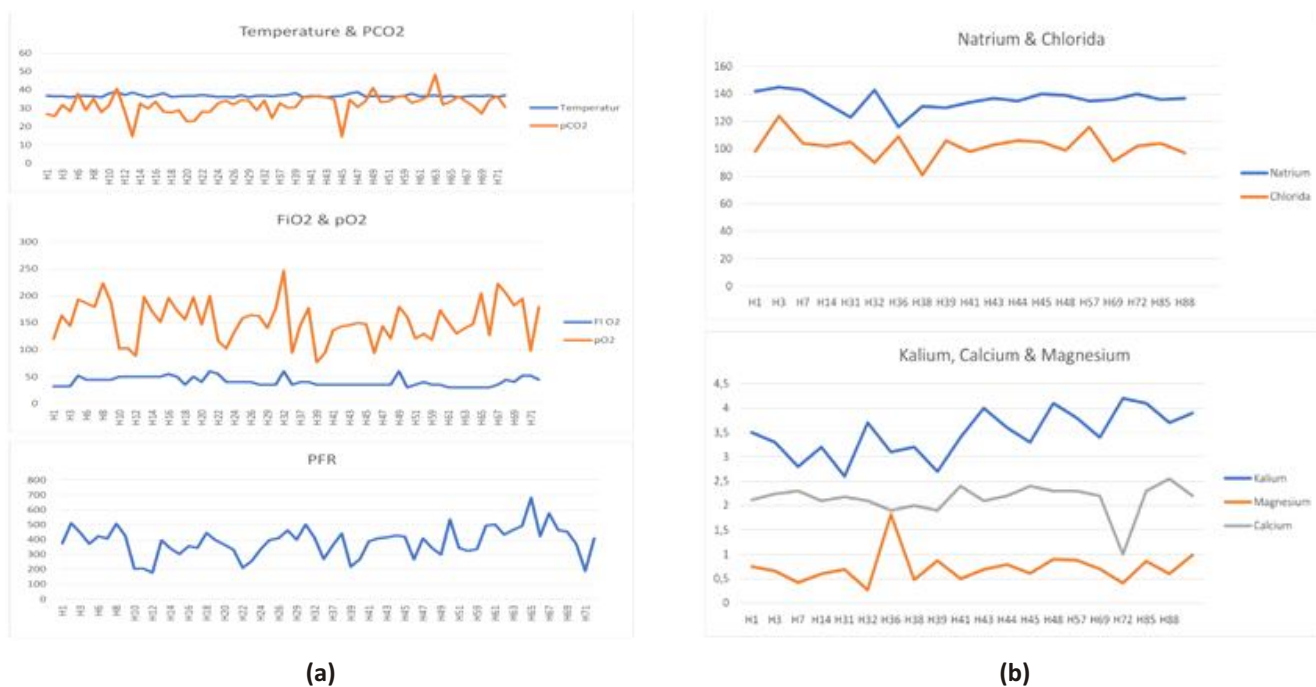


Figure 1. Serial Result : (a) Blood Gas Analysis (b) electrolyt



Figure 2. (a) 30 week pregnancy **(b)** 2 days after delivery

0.75; Ca 2.34; Na: 142; K 3.5; Cl: 98 albumin 3.2). Blood gas analysis in normal value. From EMG we found bilateral severe degree of polycadiculopathy, with severe bilateral sensorimotor polyneuropathy that supports the SGB.

She was moved to Intensive Care Unit (ICU) with a probable diagnosis of GBS, with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) score 5, predicted death rate 5.8% and PFR 374. Investigations included blood biochemistry, X-Ray chest, ECG with oxygen in nasal cannula 3 lpm. In CSF examination we found protein, glucose, pmn, mn, erythrocyte cell in normal value. There was not albuminocytologic dissociation because the onset was below 7 days.

She received therapeutic plasma exchange 5 times frequently on day 2nd, 4th, 7th, 9th and 13th. On 9th day her condition deteriorated as her tidal and minute volume had decreased, she was ventilated on controlled mandatory ventilation (CMV) mode. She got fever with temperature 38.0°C, leucocyte 21.500, she underwent thorax X-ray with the result of pneumonia and right pleural effusion. HIV screening was non-reactive. From urine culture growth they found that growing bacteria was *Escherichia coli* (100.000 CFU/ml) and. From the sputum culture, the bacteria that we found was *Pseudomonas aeruginosa*. She was diagnosed urinary tract infection and pneumonia. It decided to be treated with amikacin for 7 days.

On day 16th she got very thirsty, without fever, there was pitting edema in lower limb, ANA test was

result 2.1 (negative). The other findings: hypoalbumin (1.7), hyponatremia (133), with polyuria (diuresis 2.7 cc/kgBB/h). Electrolyte within urine had been checked and the results were: sodium 205 (N), potassium 14.2 (low), chloride urine 176 (N). We corrected hypoalbumin and hyponatremia. She was diagnosed SIADH.

On Day 17th, she got fever again, from result of bronchial swab culture found *Escherichia coli* in bronchus. She was diagnosed with Extended spectrum beta-lactamases (ESBL), so she transferred to single room to prevent droplet infection and treated with tygecyclin 100 mg in 1st day and 50 mg in 2nd–7th day, the sensitive antibiotic of the culture result.

One day later she got diarrhea, from feces examination we found protein, fat and glucose malabsorption. She was treated with parenteral nutrition, aminofusin, smoflipid and enteral nutrition: protein.

On 22th day, she got IVIg with therapeutic dose 0.4 gr/kgBB/24 hours for 5 days because she was not being better with TPE.

On 35th day, she got fever, temperature 38.5°C, with hyponatremia (116), polyuria. Hypokalemia 3.2, the results of procalcitonin 9.3 and increased into 18.76 on 37th, the result from culture examination we found *Acinetobacter baumannii* in urine, *Staphylococcus haemolyticus* from blood and *Pseudomonas aeruginosa* from sputum. She got vancomycin 1 gr/12 h for 7 days afterwards due to sensitivity result. Electrolyte imbalance had been corrected.

On 44th, fever (-), from culture reexamination there was no bacteria growing, with pro calcitonin 3.96.

On 56th day the patient complained of itching between the fingers, especially at night it. From dermatologist examination she was diagnosed with scabies, she receive permethrin for 8 hour for three times procedure, continued with 2 time a day.

On 62th day she got fever again, and hematuria, from the result of routine urine examination we found bacteriuria dan from urine culture results, obtained *Acinetobacter baumannii*. She was treated with meropenem 1 gram/8 hour due to sensitivity test of culture for 10 days.

On 72th day, she was extubated and transfered to HCU for delivery program at 34th week of pregnancy.

On 86th day, she trough *sectio caesaria* program to deliver of her baby with general aenestecy. The birth weight of her baby is 1.600 gram and immedietly being transfered to unit for underweight newborn ward.

On 88th the TORCH results was negative IgM, on toxoplasam IgG 43 (+), rubella 216 (+) IgG, HbSag (-), anti DS DNA 2.1 (-), procalcitonin 0.20, anti HAV IgM 0, 0 (-). She was transfered for regular ward and could go home 5 days later.

DISCUSSION

TPE was the first therapeutic modality. An international RCT compared TPE, IVIG, and TPE followed by IVIG in 383 adult patients with severe AIDP and found all three modalities to be equivalent. There were no differences in the three treatment groups in mean disability improvement at 4 weeks nor the time to be able to walk without assistance (TPE group 49 days, IVIG group 51 days, and TPE/IVIG group 40 days).¹¹

Respiratory failure requiring mechanical ventilation is a common complication of Guillain-Barré syndrome. Its etiology is clearly multifactorial but seems primarily due to diaphragmatic weakness. Early prediction of decline in respiratory function and progression to mechanical ventilation can be obtained by a combination of clinical variables, including neck muscle weakness, single breath count, and bulbar weakness. Electrophysiological studies at the early stage of Guillain-Barré syndrome have documented prolonged phrenic nerve latency. In addition, diaphragmatic compound muscle action potential latencies, amplitude, and duration are significantly different between Guillain-Barré syndrome patients with and without respiratory failure. Although phrenic nerve conduction time improves over time (often several weeks), this electrophysiological recording cannot be used to predict weaning from mechanical ventilation, as full clinical recovery usually precedes electrophysiological recovery. It has to be emphasized that phrenic nerve electrophysiology has several limitations. It may not be

feasible technically in each patient and requires an experienced electrophysiologist. Another drawback is that phrenic nerve electrophysiology explores only diaphragmatic weakness, but not the activity of intercostal muscles that are also affected in patients with Guillain-Barré syndrome who require mechanical ventilation.¹⁵

SIADH may develop during or after maximum motor deficit in 30% of GBS patients and generally 65% of dysautonomy cases. Our patient had tetraparesis flaccid and an absent deep tendon reflexes with initial symptoms of SIADH and dysautonomy. Visceral afferent fibers may be affected together with autonomic dysfunction and parasympathetic and sympathetic fibers, leading to sympathetic and parasympathetic insufficiency and hyperactivity linked to neuropathy. These factors combined with vascular tension receptors affecting peripheral autonomic fibers causing abnormal ADH secretion from the neurohypophysis reduce the effects of vagal inhibition. However, without dysautonomy, the relationship between GBS and SIADH has not been clearly explained. The pathogenesis of GBS-related SIADH is uncertain. Among the hypotheses, pathogenesis may be linked to changed osmoreceptor responses due to new lower threshold values in the osmoregulatory system, vasopressin increased tubular sensitivity or ADH secretion affecting cardiac volume and afferent peripheral autonomic neuropathy of osmolarity receptors. Recently, publications have proposed that a multifunctional cytokine, interleukin 6 (IL-6), may play a central role in the immunopathogenesis of SIADH linked to GBS.⁷ Osmoreceptor dysregulation may contribute to polyuria, SIADH, and renal salt wasting related to AD leading to hyponatremia.⁸

Extended-spectrum gram-negative bacteria are emerging pathogens. Extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) are the enzymes that have the ability to hydrolyze and cause resistance to various types of newer β -lactam antibiotics, including the expanded spectrum (or third generation) cephalosporins (eg. cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) and monobactams (eg. aztreonam), but not the cephamycins (eg. Cefoxitin and carbapenems (eg. imipenem, meropenem and etrapenem). These enzymes are sensitive to β -lactamase inhibitors (sulbactam, clavulanic acid, and tazobactam). Major risk factors for colonization or infection with ESBL producing organisms are long term antibiotic exposure, prolonged intensive care unit (ICU) stay, nursing home residency, severe illness, residence in an institution with high rates of ceftazidime and other third generation cephalosporin use and instrumentation or catheterisation. *E. coli*, that can produce ESBLs, has arisen and disseminated worldwide as an important cause of both nosocomial and community infections and nowadays represents a major

threat.¹⁰

Malabsorbs in tractus gastrointestinal might be result from disbiosis that could lead by antibiotic used. The effects of antibiotics on the gut microbiome are unique to each antibiotic and depend on several factors: the target spectra, the dose and duration, the method of administration and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the agent (incomplete absorption or secretion of intravenous antibiotics by bile or intestinal mucosa may result in higher concentrations in the intestine with greater ecological effects. Disturbances may be assessed (1) qualitatively (emergence of novel bacteria types with resistance genes, plasmids, and transposons) or (2) quantitatively (changes in microbiota composition due to antibiotic pressures. Broad-spectrum antibiotic treatments affect not only the aberrant pathogenic bacteria but also beneficial members of the gut community, reduce diversity and richness, and disturb the ecology of the gut. However, it remains a challenge to distinguish antibiotic effects on the gut microbiota from other confounding factors such as stress, diet and host genetics. The route of administration has implications for antibiotic-mediated disturbances in the gut microbiota because oral, inhaled and intravenous routes result in different concentrations in different sites.¹⁴

In patients with suspected ventilator-associated pneumonia (VAP), it is recommended including coverage for *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other gram-negative bacilli in all empiric regimens. If empiric coverage for *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) is indicated, it is recommended either vancomycin or linezolid. MRSA, *Hospital-acquired pneumonia* (HAP)/VAP are recommended to be treated with either vancomycin or linezolid rather than other antibiotics or antibiotic combinations. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, it is recommended that the choice of an antibiotic for definitive (not empiric) therapy be based upon the results of antimicrobial susceptibility testing. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, we recommend against aminoglycoside monotherapy (strong recommendation, very low-quality evidence). Routine antimicrobial susceptibility testing should include assessment of the sensitivity of the *P. aeruginosa* isolate to polymyxins (colistin or polymyxin B) in settings that have a high prevalence of extensively resistant organisms.¹² Procalcitonin is a recently re-discovered biomarker that fulfills many of these requirements especially in comparison to conventional and widely used other biomarkers that have demonstrated superior diagnostic accuracy for a variety of infections, including sepsis.¹⁶

Scabies is a common parasitic skin disease, caused by the mite *Sarcoptes scabiei*. It is characterized by intensely pruritic, often widespread, papular, and/or eczematous lesions, but atypical presentations can occur.

Complications include secondary bacterial infection and crusted (Norwegian) scabies. Although the prevalence of scabies in pregnancy has not been systematically investigated, observation studies indicate that it accounts for 2–6% of all skin diseases in pregnancy. Its clinical presentation does not differ from that in non-pregnant women. Crusted scabies seems to be rare in pregnancy. Scabies is not associated with adverse pregnancy outcomes; however, it is very important to differentiate scabies from other pruritic skin diseases during pregnancy, in particular specific dermatoses of pregnancy, so that scrapings for the mite, eggs, or fecal pellets and dermatoscopy that shows the jetliner-with-contrail sign at the site of infestation are recommended in suspected cases. The history of intense pruritus in close contact(s) is an important clue. Permethrin 5% cream (Category B) is the treatment of choice in pregnancy. Permethrin is a pyrethroid with $\leq 2\%$ systemic absorption rate. No evidence of fetal harm or mutagenicity was observed in animal studies with oral permethrin at doses of 200–400 mg/kg/day. Although it may cross the placenta, the risk for fetal exposure is minimal because permethrin is absorbed in only small amounts and is rapidly metabolized.¹³

CONCLUSION

Although GBS is a relatively rare medical condition to encounter in pregnancy, the challenge of it requiring a multidisciplinary approach. A prompt evaluation should be undertaken in patients presenting with the typical clinical features. Treatment includes of supportive care with respiratory support and cardiac monitoring that should be followed, when needed, by either plasmapheresis or IVIG, both relatively safe in pregnancy. There are complications in GBS, that are not from GBS such as dysautonomia, SIADH, respiratory failure and its from infection and malnutrition that must be treated in a pregnant woman with immunocompromise condition.

GBS is not an indication for caesarian delivery. Procedure of delivery should be decided individually, considering some of obstetric indications. Anesthesia should be performed according to maternal status and the result of anesthesiologist consult.

REFERENCES

1. Zilberlicht A, Boms-Yonai N, Cohen K and Bardicef M. Case report: Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy – A Case Report and Review of the Literature. *Gynecology & Obstetrics*. Haifa

- 34362, Israel: 2016
2. Ono M, Sato H, Sirahashi M, Tomioka N, Maeda J, Watanabe K, *et al.* Case Report Clinical Features of Miller-Fisher Syndrome in Pregnancy. *Hindawi* 2015
 3. Koledade A, Oguntayo AO, Abubakar S, Katung G, Shittu S. Clinically Diagnosed Guillain-Barre Syndrome in Pregnancy: Case Report and Review of Literature. *Scientific research*. 2014
 4. Vasudev R, Tina TR. Case report: A Rare case of Guillain-Barré syndrome in pregnancy treated with plasma exchange. *Asian journal of transfusion*. 2014 Vol. 8:59-60
 5. Inamdar S.A, Inamdar A.H, Chaudhary R, Subhedar V.S. Successful maternal and fetal outcome of Guillain-Barre syndrome complicating pregnancy: a case report. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2013 Sep;2(3):478-479
 6. Ahmad Y.S. Saraf Tepi: Sindrom Guillain-Barre. *Buku ajar neurologi Departemen Neurologi FK UI*. 2017 cetakan pertama: 677-688
 7. Yilmaz M, Duran E, Topuz C, Kara D, Turgut N, Turkmen U, *et al.* Clinical Information: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion related to Guillain-Barré syndrome after laparoscopic cholecystectomy. *Revista Brasileira De Anestesiologia*. Elsevier. 2014: 64(3): 193-198
 8. Anandan C, Khuder S.A, Koffman B.M. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Hospitalized Patients with GuillainBarre Syndrome. *University of Toledo Medical Center*. John Wiley & Sons, Inc. 2015
 9. Ziganshin R, Ivanova O.M, Lomakin Y.A., Belogurov A.A, Kovalchuck S. I, Azarkin *et al.* The pathogenesis of the demyelinating form of Guillain-Barre syndrome: proteopeptidomic and immunological profiling of physiological fluids. *MCP Papers in Press*. 2016
 10. Yadav K.K, Adhikari N, Khadka R, Pant A. D and Shah B. Multidrug resistant Enterobacteriaceae and extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: a cross-sectional study in National Kidney Center, Nepal. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2015: 4:42
 11. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016 31:149-338
 12. Kalil A.C, Metersky M.L, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D.A, Palmer L.B, *et al.* Brozek Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *IDSA Guideline Clinical Infectious Diseases*. 2016:63
 13. Müllegger R.R, Haring N.S, Glastz M. Skin infections in pregnancy. *Clinics in dermatology*. 2016: 34(3) 368-377
 14. Deane J, Rea M.C, Fouhy F, Stanton C, Ross R.P, Plant B.J. Long-Term Implications of Antibiotic Use on Gut Health and Microbiota in Populations Including Patients With Cystic Fibrosis. *The Gut-Brain Axis* chapter 11. Elsevier Inc. 2016
 15. Jonathan D, Emilie B, Gregory R, Marco V, Philippe H. Neurally adjusted ventilatory assist during weaning from respiratory support in a case of Guillain-Barré syndrome. *Respiratory Care Journal*. 2015
 16. Ashitha L. Vijayan, Vanimaya, Shilpa, Saikant, Lakshmi, Kartik *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive care*. 2017



Case Report

Case report Guillain-Barré syndrome in pregnancy

Fajar Sekti Reliyana¹, Retnaningsih²

¹Departement of Neurology Faculty Medicine Diponegoro University

²Departement of Neurology Dr. Kariadi Hospital

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.438>

Diajukan: 04 Maret 2019

Diterima: 14 April 2019

Afiliasi Penulis:

KSM Ilmu Penyakit Saraf

Korespondensi Penulis:

Fajar Sekti Reliyana
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

hisbulloh@yahoo.com

Background : Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute demyelinating polyradiculopathy that usually present as progressive and symmetrical muscle weakness accompanied by absence or loss of deep tendon reflexes. This has been associated with various infectious agents, such as *Campylobacter jejuni* and usually occurs after 2–4 weeks after respiratory or gastrointestinal diseases. Estimated general incidence in population was 0.75–2: 100,000. Pregnancy can increase risk of GBS. The diagnostic criteria of GBS consist of clinical, laboratory and electrophysiological tests. Developing treatments such as plasmapheresis and intravenous immunoglobulin (IVIG) are relatively safe in pregnancy. Time and methode of delivery are based on obstetric indications and depend on maternal and fetal status.

Purpose : The condition is rare in pregnancy and only few cases have been reported in literature. Appropriate management of pregnant patients with GBS is needed.

Case report : We presented the case of a 20-year-old woman, with a 20–week pregnancy. She had experienced various complications from her GBS such as syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), dysphagia, type 2 respiratory failure, and infectious during hospital treatment. The termination of pregnancy was carried out at 34 weeks with consideration of maternal and fetal conditions. She delivered a healthy baby.

Conclusion : GBS in pregnancy must be handled by a multidisciplinary team involving neurologists, obstetricians, internist, and anesthetists.

Keywords : Gullain Barre syndrome, pregnancy, intensive care management, SIADH, Intraveva Immunoglobulin, plasmapheresis

INTRODUCTION

Guillain-Barre syndrome (GBS) also known as Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP) is characterized by progressive weakness, increases paralysis and areflexia with or without abnormal sensory function. Common symptoms that occur are flaccid weakness at any age.^{2,4} Although this case is rare, it increases the need for pregnant women with GBS to support ventilation and a higher mortality rate (10%).¹ About one third of patients with GBS will require mechanical ventilation and most GBS-related deaths occur as a result of respiratory failure. In developing countries, GBS has been shown to be an important cause of flaccid paralysis. Population-based surveys documented annual incidence of GBS had been carried out in various countries around the world and generally occur at rates of 1–3 per 100,000 individuals per year. In a cohort study, age-adjusted relative risk showed the risk for GBS was lower during pregnancy and increased after delivery. The condition usually relapse during consecutive pregnancy.⁴

Occurrence of GBS in the third trimester of pregnancy carries the risk of respiratory complications and prematurity. There is no specific therapy for GBS; Corticosteroids when used alone show minimal therapeutic effect. Therapeutic Plasma Exchange was the first therapeutic modality. An international RCT compared therapy with TPE, IVIG or TPE followed by IVIG in 383 adult patients with severe GBS resulting in all three is equivalent. There were no significant differences

for all the treatment groups in disability improvement nor the time recovery (TPE group 49 days, IVIG group 51 days, and TPE/IVIG group 40 days). In primary treatment TPE procedure is recommended Grade 1A, category I. After IVIG, TPE is recommended for grade 2C category III.¹¹ There is no increased rate in spontaneous abortion related with TPE and IVIG treatment. The increased incidence of respiratory complications is mostly caused by the gravid uterus. Mechanical ventilation due to GBS: 33% in pregnancy vs 16% in non pregnancy. Mortality due to GB syndrome multiplies when suffering in the third trimester.⁵

CASE REPORT

A 19-year-old woman in her first pregnancy, at 20 weeks gestation reported to the emergency ward because of numbness and weakness in all of her limbs for past 7 days and difficulty in breathing for last 2 hours. She was in acute respiratory distress and a neurological examination revealed decreased power in all limbs, dysphagia, disphonia, N IX-X paralysis with decrease swallowing, absent deep tendon reflexes, and sensory loss in her limb. The size of her uterus history corresponded and ultrasound showed a 20 week single active fetus with no anomalies.

From blood examination we found mild anemia, increased coagulation study quantitative D-dimer 1540, fibrinogen titer 455.8, Hb: 9.4; Ht: 27.6; Erythrocyt 3.17; Leucosyt 11.2; Trombocyte 294; blood sugar 112; acid lactat 1.8; SGOT 54; SGPT46; Ureum 13; creatinin 0.6; Mg:

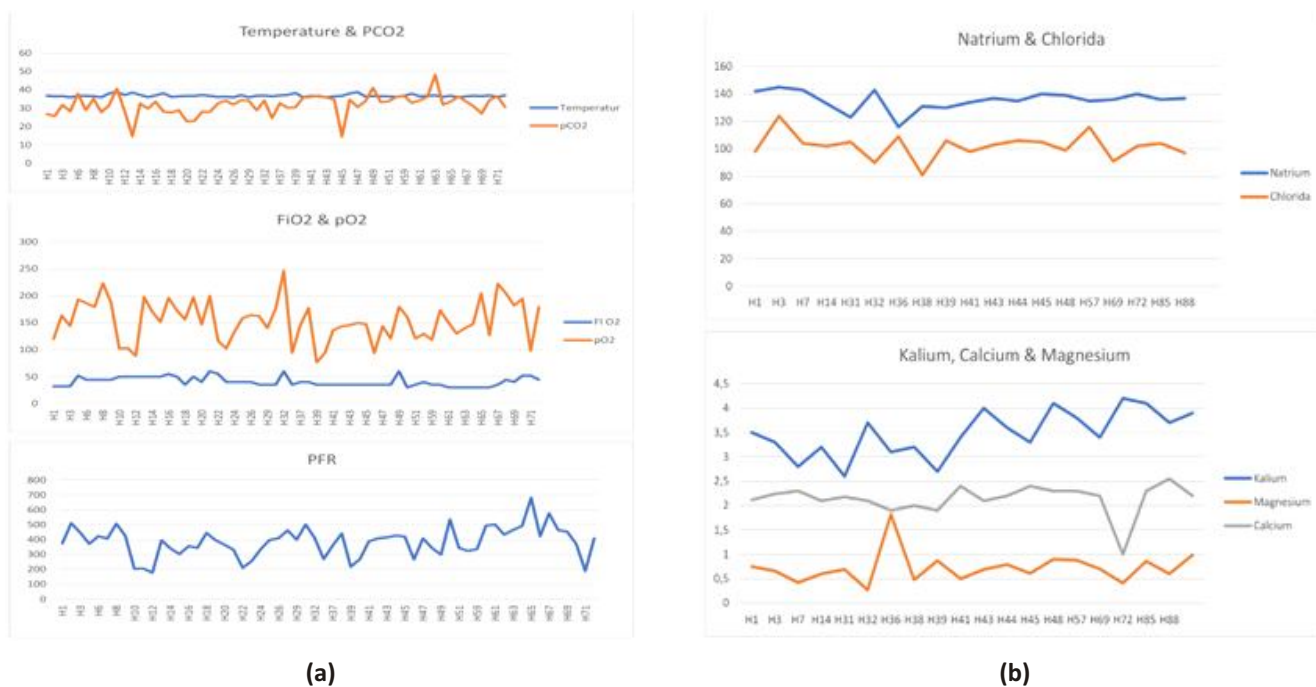


Figure 1. Serial Result : (a) Blood Gas Analysis (b) electrolyt



Figure 2. (a) 30 week pregnancy **(b)** 2 days after delivery

0.75; Ca 2.34; Na: 142; K 3.5; Cl: 98 albumin 3.2). Blood gas analysis in normal value. From EMG we found bilateral severe degree of polycadiculopathy, with severe bilateral sensorimotor polyneuropathy that supports the SGB.

She was moved to Intensive Care Unit (ICU) with a probable diagnosis of GBS, with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) score 5, predicted death rate 5.8% and PFR 374. Investigations included blood biochemistry, X-Ray chest, ECG with oxygen in nasal cannula 3 lpm. In CSF examination we found protein, glucose, pmn, mn, erythrocyte cell in normal value. There was not albuminocytologic dissociation because the onset was below 7 days.

She received therapeutic plasma exchange 5 times frequently on day 2nd, 4th, 7th, 9th and 13th. On 9th day her condition deteriorated as her tidal and minute volume had decreased, she was ventilated on controlled mandatory ventilation (CMV) mode. She got fever with temperature 38.0°C, leucocyte 21.500, she underwent thorax X-ray with the result of pneumonia and right pleural effusion. HIV screening was non-reactive. From urine culture growth they found that growing bacteria was *Escherichia coli* (100.000 CFU/ml) and. From the sputum culture, the bacteria that we found was *Pseudomonas aeruginosa*. She was diagnosed urinary tract infection and pneumonia. It decided to be treated with amikacin for 7 days.

On day 16th she got very thirsty, without fever, there was pitting edema in lower limb, ANA test was

result 2.1 (negative). The other findings: hypoalbumin (1.7), hyponatremia (133), with polyuria (diuresis 2.7 cc/kgBB/h). Electrolyte within urine had been checked and the results were: sodium 205 (N), potassium 14.2 (low), chloride urine 176 (N). We corrected hypoalbumin and hyponatremia. She was diagnosed SIADH.

On Day 17th, she got fever again, from result of bronchial swab culture found *Escherichia coli* in bronchus. She was diagnosed with extended spectrum beta-lactamases (ESBL), so she transferred to single room to prevent droplet infection and treated with tygecyclin 100 mg in 1st day and 50 mg in 2nd–7th day, the sensitive antibiotic of the culture result.

One day later she got diarrhea, from feces examination we found protein, fat and glucose malabsorption. She was treated with parenteral nutrition, aminofusin, smoflipid and enteral nutrition: protein.

On 22th day, she got IVIg with therapeutic dose 0.4 gr/kgBB/24 hours for 5 days because she was not being better with TPE.

On 35th day, she got fever, temperature 38.5°C, with hyponatremia (116), polyuria. Hypokalemia 3.2, the results of procalcitonin 9.3 and increased into 18.76 on 37th, the result from culture examination we found *Acinetobacter baumannii* in urine, *Staphylococcus haemolyticus* from blood and *Pseudomonas aeruginosa* from sputum. She got vancomycin 1 gr/12 h for 7 days afterwards due to sensitivity result. Electrolyte imbalance had been corrected.

On 44th, fever (-), from culture reexamination there was no bacteria growing, with pro calcitonin 3.96.

On 56th day the patient complained of itching between the fingers, especially at night it. From dermatologist examination she was diagnosed with scabies, she receive permethrin for 8 hour for three times procedure, continued with 2 time a day.

On 62th day she got fever again, and hematuria, from the result of routine urine examination we found bacteriuria dan from urine culture results, obtained *Acinetobacter baumannii*. She was treated with meropenem 1 gram/8 hour due to sensitivity test of culture for 10 days.

On 72th day, she was extubated and transfered to HCU for delivery program at 34th week of pregnancy.

On 86th day, she trough *sectio caesaria* program to deliver of her baby with general aenestecy. The birth weight of her baby is 1.600 gram and immedietly being transfered to unit for underweight newborn ward.

On 88th the TORCH results was negative IgM, on toxoplasam IgG 43 (+), rubella 216 (+) IgG, HbSag (-), anti DS DNA 2.1 (-), procalcitonin 0.20, anti HAV IgM 0, 0 (-). She was transfered for regular ward and could go home 5 days later.

DISCUSSION

TPE was the first therapeutic modality. An international RCT compared TPE, IVIG, and TPE followed by IVIG in 383 adult patients with severe AIDP and found all three modalities to be equivalent. There were no differences in the three treatment groups in mean disability improvement at 4 weeks nor the time to be able to walk without assistance (TPE group 49 days, IVIG group 51 days, and TPE/IVIG group 40 days).¹¹

Respiratory failure requiring mechanical ventilation is a common complication of Guillain-Barré syndrome. Its etiology is clearly multifactorial but seems primarily due to diaphragmatic weakness. Early prediction of decline in respiratory function and progression to mechanical ventilation can be obtained by a combination of clinical variables, including neck muscle weakness, single breath count, and bulbar weakness. Electrophysiological studies at the early stage of Guillain-Barré syndrome have documented prolonged phrenic nerve latency. In addition, diaphragmatic compound muscle action potential latencies, amplitude, and duration are significantly different between Guillain-Barré syndrome patients with and without respiratory failure. Although phrenic nerve conduction time improves over time (often several weeks), this electrophysiological recording cannot be used to predict weaning from mechanical ventilation, as full clinical recovery usually precedes electrophysiological recovery. It has to be emphasized that phrenic nerve electrophysiology has several limitations. It may not be

feasible technically in each patient and requires an experienced electrophysiologist. Another drawback is that phrenic nerve electrophysiology explores only diaphragmatic weakness, but not the activity of intercostal muscles that are also affected in patients with Guillain-Barré syndrome who require mechanical ventilation.¹⁵

SIADH may develop during or after maximum motor deficit in 30% of GBS patients and generally 65% of dysautonomy cases. Our patient had tetraparesis flaccid and an absent deep tendon reflexes with initial symptoms of SIADH and dysautonomy. Visceral afferent fibers may be affected together with autonomic dysfunction and parasympathetic and sympathetic fibers, leading to sympathetic and parasympathetic insufficiency and hyperactivity linked to neuropathy. These factors combined with vascular tension receptors affecting peripheral autonomic fibers causing abnormal ADH secretion from the neurohypophysis reduce the effects of vagal inhibition. However, without dysautonomy, the relationship between GBS and SIADH has not been clearly explained. The pathogenesis of GBS-related SIADH is uncertain. Among the hypotheses, pathogenesis may be linked to changed osmoreceptor responses due to new lower threshold values in the osmoregulatory system, vasopressin increased tubular sensitivity or ADH secretion affecting cardiac volume and afferent peripheral autonomic neuropathy of osmolarity receptors. Recently, publications have proposed that a multifunctional cytokine, interleukin 6 (IL-6), may play a central role in the immunopathogenesis of SIADH linked to GBS.⁷ Osmoreceptor dysregulation may contribute to polyuria, SIADH, and renal salt wasting related to AD leading to hyponatremia.⁸

Extended-spectrum gram-negative bacteria are emerging pathogens. Extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) are the enzymes that have the ability to hydrolyze and cause resistance to various types of newer β -lactam antibiotics, including the expanded spectrum (or third generation) cephalosporins (eg. cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) and monobactams (eg. aztreonam), but not the cephamycins (eg. Cefoxitin and carbapenems (eg. imipenem, meropenem and etrapenem). These enzymes are sensitive to β -lactamase inhibitors (sulbactam, clavulanic acid, and tazobactam). Major risk factors for colonization or infection with ESBL producing organisms are long term antibiotic exposure, prolonged intensive care unit (ICU) stay, nursing home residency, severe illness, residence in an institution with high rates of ceftazidime and other third generation cephalosporin use and instrumentation or catheterisation. *E. coli*, that can produce ESBLs, has arisen and disseminated worldwide as an important cause of both nosocomial and community infections and nowadays represents a major

threat.¹⁰

Malabsorbs in tractus gastrointestinal might be result from dysbiosis that could lead by antibiotic used. The effects of antibiotics on the gut microbiome are unique to each antibiotic and depend on several factors: the target spectra, the dose and duration, the method of administration and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the agent (incomplete absorption or secretion of intravenous antibiotics by bile or intestinal mucosa may result in higher concentrations in the intestine with greater ecological effects. Disturbances may be assessed (1) qualitatively (emergence of novel bacteria types with resistance genes, plasmids, and transposons) or (2) quantitatively (changes in microbiota composition due to antibiotic pressures. Broad-spectrum antibiotic treatments affect not only the aberrant pathogenic bacteria but also beneficial members of the gut community, reduce diversity and richness, and disturb the ecology of the gut. However, it remains a challenge to distinguish antibiotic effects on the gut microbiota from other confounding factors such as stress, diet and host genetics. The route of administration has implications for antibiotic-mediated disturbances in the gut microbiota because oral, inhaled and intravenous routes result in different concentrations in different sites.¹⁴

In patients with suspected ventilator-associated pneumonia (VAP), it is recommended including coverage for *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other gram-negative bacilli in all empiric regimens. If empiric coverage for *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) is indicated, it is recommended either vancomycin or linezolid. MRSA, *Hospital-acquired pneumonia* (HAP)/VAP are recommended to be treated with either vancomycin or linezolid rather than other antibiotics or antibiotic combinations. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, it is recommended that the choice of an antibiotic for definitive (not empiric) therapy be based upon the results of antimicrobial susceptibility testing. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, we recommend against aminoglycoside monotherapy (strong recommendation, very low-quality evidence). Routine antimicrobial susceptibility testing should include assessment of the sensitivity of the *P. aeruginosa* isolate to polymyxins (colistin or polymyxin B) in settings that have a high prevalence of extensively resistant organisms.¹² Procalcitonin is a recently re-discovered biomarker that fulfills many of these requirements especially in comparison to conventional and widely used other biomarkers that have demonstrated superior diagnostic accuracy for a variety of infections, including sepsis.¹⁶

Scabies is a common parasitic skin disease, caused by the mite *Sarcoptes scabiei*. It is characterized by intensely pruritic, often widespread, papular, and/or eczematous lesions, but atypical presentations can occur.

Complications include secondary bacterial infection and crusted (Norwegian) scabies. Although the prevalence of scabies in pregnancy has not been systematically investigated, observation studies indicate that it accounts for 2–6% of all skin diseases in pregnancy. Its clinical presentation does not differ from that in non-pregnant women. Crusted scabies seems to be rare in pregnancy. Scabies is not associated with adverse pregnancy outcomes; however, it is very important to differentiate scabies from other pruritic skin diseases during pregnancy, in particular specific dermatoses of pregnancy, so that scrapings for the mite, eggs, or fecal pellets and dermatoscopy that shows the jetliner-with-contrail sign at the site of infestation are recommended in suspected cases. The history of intense pruritus in close contact(s) is an important clue. Permethrin 5% cream (Category B) is the treatment of choice in pregnancy. Permethrin is a pyrethroid with $\leq 2\%$ systemic absorption rate. No evidence of fetal harm or mutagenicity was observed in animal studies with oral permethrin at doses of 200–400 mg/kg/day. Although it may cross the placenta, the risk for fetal exposure is minimal because permethrin is absorbed in only small amounts and is rapidly metabolized.¹³

CONCLUSION

Although GBS is a relatively rare medical condition to encounter in pregnancy, the challenge of it requiring a multidisciplinary approach. A prompt evaluation should be undertaken in patients presenting with the typical clinical features. Treatment includes of supportive care with respiratory support and cardiac monitoring that should be followed, when needed, by either plasmapheresis or IVIG, both relatively safe in pregnancy. There are complications in GBS, that are not from GBS such as dysautonomia, SIADH, respiratory failure and its from infection and malnutrition that must be treated in a pregnant woman with immunocompromise condition.

GBS is not an indication for caesarian delivery. Procedure of delivery should be decided individually, considering some of obstetric indications. Anesthesia should be performed according to maternal status and the result of anesthesiologist consult.

REFERENCES

1. Zilberlicht A, Boms-Yonai N, Cohen K and Bardicef M. Case report: Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy – A Case Report and Review of the Literature. *Gynecology & Obstetrics*. Haifa

- 34362, Israel: 2016
2. Ono M, Sato H, Sirahashi M, Tomioka N, Maeda J, Watanabe K, *et al.* Case Report Clinical Features of Miller-Fisher Syndrome in Pregnancy. *Hindawi* 2015
 3. Koledade A, Oguntayo AO, Abubakar S, Katung G, Shittu S. Clinically Diagnosed Guillain-Barre Syndrome in Pregnancy: Case Report and Review of Literature. *Scientific research*. 2014
 4. Vasudev R, Tina TR. Case report: A Rare case of Guillain-Barré syndrome in pregnancy treated with plasma exchange. *Asian journal of transfusion*. 2014 Vol. 8:59-60
 5. Inamdar S.A, Inamdar A.H, Chaudhary R, Subhedar V.S. Successful maternal and fetal outcome of Guillain-Barre syndrome complicating pregnancy: a case report. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2013 Sep;2(3):478-479
 6. Ahmad Y.S. Saraf Tepi: Sindrom Guillain-Barre. *Buku ajar neurologi Departemen Neurologi FK UI*. 2017 cetakan pertama: 677-688
 7. Yilmaz M, Duran E, Topuz C, Kara D, Turgut N, Turkmen U, *et al.* Clinical Information: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion related to Guillain-Barré syndrome after laparoscopic cholecystectomy. *Revista Brasileira De Anestesiologia*. Elsevier. 2014: 64(3): 193-198
 8. Anandan C, Khuder S.A, Koffman B.M. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Hospitalized Patients with GuillainBarre Syndrome. *University of Toledo Medical Center*. John Wiley & Sons, Inc. 2015
 9. Ziganshin R, Ivanova O.M, Lomakin Y.A., Belogurov A.A, Kovalchuck S. I, Azarkin *et al.* The pathogenesis of the demyelinating form of Guillain-Barre syndrome: proteopeptidomic and immunological profiling of physiological fluids. *MCP Papers in Press*. 2016
 10. Yadav K.K, Adhikari N, Khadka R, Pant A. D and Shah B. Multidrug resistant Enterobacteriaceae and extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: a cross-sectional study in National Kidney Center, Nepal. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2015: 4:42
 11. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016 31:149-338
 12. Kalil A.C, Metersky M.L, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D.A, Palmer L.B, *et al.* Brozek Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *IDSA Guideline Clinical Infectious Diseases*. 2016:63
 13. Müllegger R.R, Haring N.S, Glastz M. Skin infections in pregnancy. *Clinics in dermatology*. 2016: 34(3) 368-377
 14. Deane J, Rea M.C, Fouhy F, Stanton C, Ross R.P, Plant B.J. Long-Term Implications of Antibiotic Use on Gut Health and Microbiota in Populations Including Patients With Cystic Fibrosis. *The Gut-Brain Axis* chapter 11. Elsevier Inc. 2016
 15. Jonathan D, Emilie B, Gregory R, Marco V, Philippe H. Neurally adjusted ventilatory assist during weaning from respiratory support in a case of Guillain-Barré syndrome. *Respiratory Care Journal*. 2015
 16. Ashitha L. Vijayan, Vanimaya, Shilpa, Saikant, Lakshmi, Kartik *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive care*. 2017



PEDOMAN BAGI PENULIS MEDICA HOSPITALIA

Medica Hospitalia adalah jurnal ilmiah yang diterbitkan RSUP Dr. Kariadi dan menerima artikel ilmiah dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, mengenai berbagai aspek yang berkaitan dengan bidang kedokteran / kesehatan yang berbasis klinis khususnya rumah sakit. Artikel dapat berupa *original article* (artikel penelitian asli) atau *case report* (laporan kasus) yang berbasis bukti ilmiah. Ranah penelitian meliputi bidang medis kedokteran, medis keperawatan dan penunjang medis lainnya seperti farmasi, radiologi, laboratorium, rehabilitasi medik, gizi, sterilisasi dan lain-lain.

Naskah penelitian memenuhi pedoman sebagai berikut :

Judul :

- Tidak terlalu panjang / pendek sekitar 12 – 14 kata
- Menggambarkan desain penelitian
- Tidak menggunakan singkatan kecuali baku

Abstrak :

- Abstrak terstruktur (latar belakang, tujuan, metode, hasil, kesimpulan)
- Maksimal 250 kata
- Menyertakan kata kunci 3 – 8 kata
- Artikel dalam bahasa Indonesia menyertakan abstrak dalam bahasa Indonesia dan Inggris
- Artikel dalam bahasa Inggris hanya menyertakan abstrak dalam bahasa Inggris

Pendahuluan :

- Terdiri atas 2 paragraf / bagian. Paragraf pertama terdiri dari latar belakang penelitian (justifikasi mengapa penelitian perlu dilakukan): apa yang sudah diketahui, apa yang perlu ditambahkan. Paragraf kedua berisi hipotesis atau tujuan penelitian.
- Didukung oleh pustaka yang relevan dan kuat

Metode :

- Memuat desain penelitian, tempat dan waktu penelitian
- Populasi dan sampel, cara pemilihan sampel, serta perkiraan besar sampel (rumus tidak perlu dicantumkan), kriteria inklusi dan eksklusi
- Pada uji klinis memuat randomisasi dan penyamaran, serta uji kappa bila dilakukan, serta intervensi secara terperinci
- Sebutkan secara rinci metode, alat yang digunakan, dan cara pengukuran dan cara pengumpulan data
- Sebutkan analisis dilakukan dengan uji yang sesuai dengan data, batas kemaknaan dan interval kepercayaan. Sertakan program (*software*) analisis yang digunakan
- Sertakan nomer *ethical clearance* dan *informed consent*

Hasil :

- Sajikan dalam urutan yang logis
- Karakteristik subyek penelitian (dalam bentuk tabel). Pada uji klinis sertakan deskripsi karakteristik kelompok-kelompok sebelum perlakuan.
- Sebutkan peserta penelitian yang mengalami *drop out* dengan alasannya. Bila mungkin sertakan alur peserta penelitian dalam bentuk diagram
- Batasi tabel 3 – 4 tiap artikel
- Sertakan hasil dan uji hipotesis tanpa komentar



Diskusi:

- Bahas semua hasil yang relevan, hubungkan dengan praktek. Jangan terlalu sering mengulang hal yang sudah disajikan pada hasil
- Bandingkan dengan penemuan sebelumnya
- Sebutkan kekurangan / kelemahan penelitian dan dampaknya terhadap hasil

Simpulan:

- Harus menjawab pertanyaan penelitian
- Harus didasarkan pada hasil penelitian, bukan kutipan dari kepustakaan
- Dapat disertakan saran untuk penelitian selanjutnya

Kepustakaan:

- Memakai gaya Vancouver (lihat *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*)
www.icjme.org

Penulis dan institusi:

- Nama para penulis lengkap berikut gelar beserta alamat kantor/instansi/ tempat kerja lain diletakkan di bawah judul

Format naskah adalah sebagai berikut:

- Tulisan diketik pada kertas kwarto, batas atas-bawah dan samping masing-masing 2,5 cm, spasi ganda, font Times New Roman, ukuran 12 dan tidak bolak-balik.
- Naskah dikirim dalam *softcopy* ke email **medicahospitalia@rskariadi.co.id** atau **medica.hospitalia@yahoo.com**
- Penulis utama membuat pernyataan bahwa artikel belum diterbitkan atau dikirim untuk diterbitkan pada jurnal lain dan telah disetujui oleh para *co-authors*, dengan memakai lembar pernyataan yang dapat di *download* dari website www.rskariadi.co.id Semua artikel yang dikirimkan akan dilakukan review oleh kelompok profesi (mitra bestari) dan editor. Semua artikel penelitian dilampiri persetujuan dari Komite Etika Penelitian Kedokteran dan 2 lembar *informed consent* yang sudah ditanda tangani.