

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2021 Vol 8 (3)

November 2021

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

Berbagai Faktor Risiko Retinopati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

The Effectivity of Hydrolysed VCO for 2nd Degree Burn Injury on Wistar Rats : Based on VEGF Expression and Collagen Thickness

Derajat Kerusakan Histopatologi Kulit Tikus Wistar pada Periode Dekomposisi dengan Suhu Udara yang Berbeda

Effectivity of Exoskeleton Robot-Assisted Therapy on Improving Muscle Strength in Post-Stroke Patients

Asosiasi Varian Genetik *Angiotensin I Converting Enzyme* terhadap Karakteristik Faktor Risiko Aterosklerosis pada Penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Aspirasi Trombus Mengurangi Tingkat Trombus pada Pasien Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segmen ST yang dilakukan Intervensi Koroner Perkutan Primer

Hubungan Hipertensi dengan Degenerasi Diskus dan Hernia Nukleus Pulposus Studi *Magnetic Resonance Imaging*

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley* Ditinjau dari Ekspresi TGF- β dan Jumlah Neutrofil

Dry Eyes Syndrome pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Efek *Radial Shock Wave Therapy* terhadap Derajat Nyeri dan Fungsional Tangan Penderita *Carpal Tunnel Syndrome : Randomized Controlled Trial*

Hubungan Antara Kelelahan dan Kualitas Hidup Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Faktor Komorbid yang Berpengaruh terhadap Luaran Penyakit Covid 19 di *Intensive Care Unit* RSUP Dr. Kariadi Semarang

Keberhasilan Kehamilan Spontan Pasca Tindakan Laparoskopi Kistektomi pada Berbagai Stadium Endometrioma

Hubungan Intensitas Nyeri dengan Status Fungsional Penderita *Low Back Pain*

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) oleh Bidan di Kabupaten Brebes

Case Report

Polip Fibroepithelial di Leher Kandung Kemih pada Anak : Laporan Kasus

Etiologi dan Patofisiologi Kasus *Intractable Hiccups* pada Pasien Laki-laki 57 Tahun

Butterfly Glioblastoma pada Laki-Laki Usia 24 Tahun

A toddler with juvenile ocular myasthenia gravis: Clinical experience





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

Advisory Board

dr. Farichah Hanum, M.Kes /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, MH / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Santosa, Sp.PD-KHOM / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An, KNA / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Muiyassaroh, 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, Sp.N(K) / 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

Dr. dr. Fifin Lutfia Rahmi, MS, Sp.M(K) /
Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Shinta Okya Wardhani, Sp.PD-KHOM /
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang / RSU Dr. Saiful Anwar Malang
Prof. dr. C Suharti, PhD, SpPD, KHOM, FINASIM /Sub Bagian Hematologi Onkologi
Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Dr. dr. Agus Susanto Kosasih, Sp.PK, MARS / RS Kanker Dharmas, Pusat Kanker Nasional
Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
Kombes Pol Dr. dr. Sumy Hastry Purwanti, Sp.F /
Instalansi Forensik Rumah Sakit Said Sukanto Jakarta
dr. Martha Irene Kartasurya, MSc, PhD / Bagian Gizi Kesehatan Masyarakat,
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
Dr. dr. Maria Regina Rachmawati, PA(K), SpKFR /
Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma Depok
dr. Indarwati Setyaningsih, Sp. S(K) / Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/
KSM Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
dr. Indra Adi Susianto, Msi.Med, Sp.OG / Fakultas Kedokteran Universitas Katolik
Soegijapranata Semarang
dr. Anggoro Budi Hartopo, MSc, PhD, SpPD, SpJP / Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada / RSUP. Dr. Sardjito
Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati, MKes, Sp.Rad(K) /
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
dr. Indarwati Setyaningsih, Sp. S(K) / Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/
KSM Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
dr. Cindy Sadikin, Sp.Rad (K) / RS Premier Surabaya
Dr. dr. Dody Novrial, M.Si.Med, Sp.PA /
Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman
dr. Yosep Ferdinand Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSDDV, FAADV /
KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang
Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, SpPD, K-EMD /
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi
dr. Steven Setiono, SpKFR / RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Universitas Indonesia
dr. A. Susanto Nugroho, SpA(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya /RSU Dr. Saiful Anwar Malang
Dr. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, SpPD, K-PTI /
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi
dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), Phd / RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta
dr. Sudadi, dr. SpAn, KNA, KAR / Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Dr. dr. Nuring Pangastuti, SpOG(K) / Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas
Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada /
KSM Obstetri Ginekologi RSUP Dr Sardjito Yogyakarta
Dr. dr. Suhartono, M.Kes. / Bagian Kesehatan Lingkungan
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
Dr. dr. Rohadi, Sp.BS, FICS, FINPS / Departemen Bedah Saraf,
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram
Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S(K),KIC / KSM Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Omega Mellyana, SpA(K) / KSM Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi
Prof. Dr. dr. Rifki Muslim, SpB, SpU /
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang
Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Dr. dr. Wijana, SpT.H.T.K.L(K).FICS / Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
dr. Agus Suroono, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL /
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

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

265 Berbagai Faktor Risiko Retinopati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Nisa Khoirun Nafia¹, Trilaksana Nugroho², Arief Wildan², Hari Peni Julianti³, Hery Djagat Purnomo⁴

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Terdapat hubungan yang signifikan antara pengendalian gula darah terhadap kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Gula darah yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko retinopati diabetik yang paling dominan di antara faktor lain pada penelitian ini.

273 The Effectivity of Hydrolysed VCO for 2nd Degree Burn Injury on Wistar Rats : Based on VEGF Expression and Collagen Thickness

Fahmi Syarif¹, Neni Susilaningih², Yuriz Bakhtiar³

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Histology Section of the Medical Faculty of Diponegoro University

³Section of Neurosurgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

70% and 100% hydrolyzed VCO is more effective in treating second-degree burns than base cream, determined from VEGF and collagen thickness.

281 Derajat Kerusakan Histopatologi Kulit Tikus Wistar pada Periode Dekomposisi dengan Suhu Udara yang Berbeda

Marlion Anthonius Elim¹, Intarniati Nur Rohmah¹, Julia Ike Haryanto¹, Hermawan Istiadi²

¹Bagian Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

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

Penelitian ini menunjukkan peningkatan suhu udara dan periode dekomposisi berbanding lurus dengan gambaran kerusakan histopatologi kulit yang semakin berat.

292 Effectivity of Exoskeleton Robot-Assisted Therapy on Improving Muscle Strength in Post-Stroke Patients

Aulia Salwa Alfaina¹, Rahmi Isma Asmara Putri², Hari Peni Julianti², Trianggoro Budisulistyo³, Rifky Ismail⁴

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

⁴Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Diponegoro University

The exoskeleton robot-assisted therapy was as effective as conventional therapy for improving muscle strength in stroke patients.

297 Asosisasi Varian Genetik *Angiotensin I Converting Enzyme* terhadap Karakteristik Faktor Risiko Aterosklerosis pada Penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Dodik Tugasworo Pramukarso, Herlina Suryawati,

Soetedjo, Jimmy Eko Budi Hartono,

Trianggoro Budisulistyo, Arinta Puspita Wati,

Aditya Kurnianto, Patria Adri Wibhawa

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Terdapat tiga jenis varian genetik ACE, yaitu varian genetik ACE II, varian genetik ACE DI, dan varian genetik ACE DD. Di antara ketiga varian genetik tersebut, varian genetik ACE II merupakan varian terbanyak dan tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap berbagai karakteristik faktor risiko yang ditemukan pada penderita stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

304 Aspirasi Trombus Mengurangi Tingkat Trombus pada Pasien Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segmen ST yang dilakukan Intervensi Koroner Perkutan Primer

Liborius Vendwi Bramantyo, Udin Bahrudin, Pipin

Ardhianto, Susi Herminingsih, Ilham Uddin, Sodikun Rifqi

Bagian Jantung Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Aspirasi trombus selektif dapat mengurangi tingkat beban trombus pada pasien SKA-EST yang dilakukan IKPP. Kejadian kardiovaskular mayor selama rawat inap pasca IKPP pada pasien dengan skor trombus TIMI di atas 4 yang dilakukan TA setara dengan yang memiliki skor trombus TIMI kurang dari 4 tanpa aspirasi trombus.

311 Hubungan Hipertensi dengan Degenerasi Diskus dan Hernia Nukleus Pulposus Studi *Magnetic Resonance Imaging*

Winda Putri Sunjata¹, Yurida Binta Meutia²,
Hermina Sukmaningtyas², Dwi Pudjonarko³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP lumbal. Terdapat hubungan bermakna antara hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus namun tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi HNP lumbal.

317 Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley* Ditinjau dari Ekspresi TGF- β dan Jumlah Neutrofil

Nauval Marta Kusuma¹, Hardian², Najatullah³,
Renni Yuniati⁴, Neni Susilaningsih⁵

¹Magister Biomedik dan Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Faal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Bedah Plastik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

⁴Bagian Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

⁵Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Pemberian *Ozonated VCO* efektif meningkatkan penyembuhan luka *Full Thickness Skin Graft* berdasarkan peningkatan ekspresi TGF- β dan penurunan jumlah neutrofil.

326 *Dry Eyes Syndrome* pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Desti Putri Setyorini¹, Arief Wildan², Trilaksana Nugroho²,
Hari Peni Julianti³, Heri Nugroho Hario Seno⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Retinopati diabetika merupakan faktor risiko *dry eyes syndrome* (DES) pada penderita DM tipe 2 sekaligus menjadi faktor yang paling dominan di antara faktor-faktor lain yang diteliti pada penelitian ini.

335 Efek *Radial Shock Wave Therapy* terhadap Derajat Nyeri dan Fungsional Tangan Penderita *Carpal Tunnel Syndrome : Randomized Controlled Trial*

Nurika Amalina¹, Lanny Indriastuti¹, Hari Peni Julianti¹,
Hindun Zuhdiana², Noviolita Dwi Kusumawati²

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

²KSM Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang

Radial shock wave therapy (RSWT) memperbaiki derajat nyeri dan skor fungsional tangan penderita CTS yang mendapatkan latihan *gliding* nervus medianus.

344 Hubungan Antara Kelelahan dan Kualitas Hidup Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Feny Julia Ambrella, Agnita Utami, Eka Wisanti

Program Studi Sarjana Keperawatan STIKes Hang Tuah Pekanbaru

Terdapat hubungan secara bermakna antara kelelahan dan kualitas hidup pada anak dengan kanker yang menjalani pengobatan.

351 Gambaran Audiogram pada Pasien TB-MDR di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Anton Hilman, Wijana, Ratna Anggraeni

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Perubahan gambaran audiogram sudah terjadi pada akhir bulan pertama terapi TB MDR yang ditandai dengan adanya gangguan dengar sensorineural.

356 Faktor Komorbid yang Berpengaruh terhadap Luaran Penyakit Covid 19 di *Intensive Care Unit* RSUP Dr. Kariadi Semarang

Sofyan Harahap, Danu Soesilowati, Harry Mulyono

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Penelitian ini mendapatkan riwayat penyakit jantung, temperatur, *respiratory rate*, fraksi oksigen (FiO₂), dan AaDO₂ merupakan prediktor mortalitas Covid-19 yang bermakna secara teoritis maupun statistika, secara sendiri-sendiri maupun bersamaan.

363 Keberhasilan Kehamilan Spontan Pasca Tindakan Laparoskopi Kistektomi pada Berbagai Stadium Endometrioma

Indra Adi Susianto^{1,2}, Barkah Fajar Riyadi¹, Fajar Widhi Atmojo²

¹RSIA Anugerah Semarang

²Fakultas Kedokteran Unika Soegijapranata Semarang

Dengan terjadinya kehamilan spontan pada 68,6% pasien pasca tindakan operasi laparoskopi, maka teknik operasi laparoskopi kistektomi disertai dengan rekonstruksi ovarium dengan penjahitan merupakan tindakan yang aman meskipun dilakukan pada berbagai tingkat stadium endometrioma.

369 Hubungan Intensitas Nyeri dengan Status Fungsional Penderita *Low Back Pain*

Muhammad Naufal Zuhair¹, Jumraini Tammasse², Susi Aulina², Muhammad Yunus Amran²

¹Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Intensitas nyeri memiliki hubungan dengan status fungsional penderita *Low Back Pain* (LBP).

374 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) oleh Bidan di Kabupaten Brebes

Ziyadatul Chusna Almabrurroh Yuni Alfi¹, Kun Aristiati Susiloretni², Ngadiyono³, Mardiyono³

¹Fakultas Epidemiologi Sains Terapan Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

²Jurusan Gizi / Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

³Jurusan Kebidanan / Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

Variabel yang paling mempengaruhi pelaksanaan inisiasi menyusu dini adalah lama kerja (OR 9,63 CI 95% 3,85–24,1).

Case Report

384 Polip Fibroepithelial di Leher Kandung Kemih pada Anak : Laporan Kasus

Sofyan Rais Addin¹, Eriawan Agung Nugroho¹, M. Adi Sudarso¹, Ardy Santosa¹, Nanda Daniswara¹, Jonathan Sugiharto², Krisna Muhammad²

¹Departemen Bedah Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

²Departemen Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

Fibroepithelial polyps (FEP) merupakan penyakit yang jarang prevalensinya tetapi tetap menjadi diferensial diagnosis pada pasien anak dengan nyeri pinggang dan hematuria. Prosedur endoskopik sebagai modalitas penatalaksanaan pilihan utama pada pasien FEB.

388 Etiologi dan Patofisiologi Kasus *Intractable Hiccups* pada Pasien Laki-laki 57 Tahun

Desy Iriani, Dwi Antono, Muyassaroh

Divisi Bronkoesofagus / KSM THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Penatalaksanaan *hiccup* perlu diketahui etiologi terutama gangguan LPR, GERD dan CNS hingga perlu penanganan multidisipliner dari bagian THT, interna, neurologi dan psikiatri.

395 *Butterfly Glioblastoma* pada Laki-Laki Usia 24 Tahun

Dewa Kartika, Nurdopo Baskoro

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

Kasus ini secara radiologis lebih mengarah ke *Butterfly Glioblastoma* dengan adanya lesi yang melewati garis tengah, serta ada komponen nekrotik dan perdarahan. Dan pemeriksaan radiologis yang dapat digunakan pada *Butterfly Glioblastoma* adalah CT scan dan MRI.

412 A toddler with juvenile ocular myasthenia gravis: Clinical experience

Alifiani Hikmah Putranti¹, Kartika Dwi Septieningtyas²

¹Department of Pediatric, Pediatric Neurology, Kariadi Hospital / Diponegoro University of Medical Sciences, Semarang

²Department of Pediatric, Kariadi Hospital / Diponegoro University of Medical Sciences, Semarang

Juvenile ocular myasthenia gravis diagnostics can be established using simple examinations such as ice tests, prostigmin test to sophisticated examinations as systemic acetylcholinesterase antibodies. Management begins with a first-line drug, pyridostigmine, that is safe and effective. Disease monitoring and looking for etiology are very important for successful treatment.



Editorial

Sejak paradigma akreditasi penerbitan jurnal ilmiah mulai dikembangkan, semakin banyak penulis yang mengirimkan artikel ke penerbit jurnal. Berdasarkan peraturan yang berlaku di Indonesia terkait dengan publikasi jurnal, jurnal ilmiah dapat dibagi menjadi 4 kelas, yakni jurnal nasional, jurnal nasional terakreditasi, jurnal internasional, dan jurnal internasional bereputasi. Jurnal nasional terakreditasi adalah terbitan berkala ilmiah yang memenuhi kriteria sebagai jurnal nasional dan mendapat status terakreditasi dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi atau kepala LIPI dengan masa berlaku hasil akreditasi yang sesuai. Demikian pula halnya dengan *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*, sebagai jurnal nasional terakreditasi, terdapat banyak artikel yang berbobot masuk ke meja editor. Terlebih akhir-akhir ini diberlakukan *Open Journal System (OJS)*, maka proses seleksi dan penerbitan artikel lebih mudah diikuti. OJS adalah platform pengelolaan jurnal ilmiah secara online. OJS memungkinkan pengelola jurnal untuk migrasi dari sistem pengelolaan offline menjadi online. Mulai dari sebuah manuscript dikirim oleh penulis, proses *reviewing, tracking*, dan sebagainya hingga manuscript tersebut diterima untuk diterbitkan dalam sebuah jurnal, semuanya bisa dilakukan dengan OJS. Oleh karena itu, di samping hemat karena bersifat *paperless*, penggunaan OJS juga sangat cocok untuk kondisi di Indonesia yang secara geografis sangat luas.

Publikasi hasil penelitian di jurnal (terbitan berkala) ilmiah adalah salah satu segi penting dari kegiatan ilmiah; dengan dipublikasikan maka temuan yang dihasilkan akan dikenal kemudian disitasi oleh peneliti lainnya. Banyaknya jumlah sitasi akan memperlihatkan dampak dari suatu tulisan sehingga dengan meningkatnya sitasi setiap artikel akan memengaruhi mutu suatu jurnal. Itusebabnya, *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine* melakukan seleksi yang cukup ketat dalam menerbitkan artikel ilmiah. Bagaimanapun, jumlah naskah yang masuk dan persentase penolakan artikel, memperlihatkan seberapa tinggi jurnal tersebut diminati oleh komunitasnya dan proses penelaahan yang diterapkan oleh suatu jurnal.

Pada edisi ini, memuat artikel-artikel yang mengedepankan perkembangan teknologi kedokteran dan kedalaman materi tulisan baik metode penelitian maupun konten ilmiah yang terdapat dalam artikel tersebut. Meskipun masih dalam situasi pandemi Covid-19 yang belum tuntas, penelitian tetap berjalan bahkan dapat mempertahankan kualitas penelitian itu sendiri. Hal ini menunjukkan bahwa jiwa meneliti insan medis di Indonesia tetap tinggi dalam kondisi pandemi ini. Selanjutnya, hanya perlu sedikit waktu untuk menyusun artikel dan mengirimkan artikel tersebut untuk dipublikasikan.

Selamat menyusun artikel.

Editor



Berbagai Faktor Risiko Retinopati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Nisa Khoirun Nafia¹, Trilaksana Nugroho², Arief Wildan²,
Hari Peni Julianti³, Hery Djagat Purnomo⁴

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.596>

Diajukan: 30 Juni 2021
Diterima: 16 Agustus 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Nisa Khoirun Nafia
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Indonesia

E-mail:
nisakhairunnafia@gmail.com

Latar belakang : Lebih dari 75% penderita diabetes melitus (DM) tipe 2 akan menderita retinopati diabetik 20 tahun setelah terdiagnosis. Perubahan gaya hidup masyarakat saat ini berdampak pada penderita DM tipe 2 yang cenderung terdiagnosis pertama kali pada usia yang lebih muda. Hal ini menyebabkan retinopati diabetik terjadi lebih dini, sehingga diperlukan upaya pencegahan retinopati diabetik dengan mengendalikan faktor yang berhubungan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Subjek yang memenuhi kriteria dilakukan wawancara menggunakan kuesioner, pemeriksaan funduskopi untuk menilai retinopati diabetik dan dilanjutkan wawancara mendalam. Penggunaan data rekam medik juga diperlukan untuk melengkapi data. Setelah itu, data dianalisis menggunakan software statistik.

Hasil : Data dari 43 subjek, diperoleh hasil bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara usia ($p=0,965$), jenis kelamin ($p=0,437$), tingkat pengetahuan ($p=0,640$), aksesibilitas ($p=1,000$), tingkat ekonomi ($p=0,680$), lamanya DM ($p=0,477$), riwayat hipertensi ($p=0,708$), dan riwayat dislipidemia ($p=0,244$) terhadap kejadian retinopati diabetik. Sedangkan didapatkan hubungan yang signifikan antara pengendalian gula darah ($p=0,014$) terhadap kejadian retinopati diabetik. Gula darah yang tidak terkontrol memiliki peluang 13 kali menderita retinopati diabetik daripada gula darah yang terkontrol (OR 13.417, 95% CI:1.474–122.117).

Simpulan : Terdapat hubungan yang signifikan antara pengendalian gula darah terhadap kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Gula darah yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko retinopati diabetik yang paling dominan diantara faktor lain pada penelitian ini.

Kata kunci : diabetes melitus tipe 2; faktor risiko; retinopati diabetik

Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Abstract

Background : More than 75% of people with type 2 DM will anguish diabetic retinopathy 20 years after being diagnosed. The current changing of people's lifestyle contributes to the tendency in type 2 DM that diagnosed at a younger age. This causes diabetic retinopathy can be occurred earlier and blindness will occur more quickly. It is important to prevent diabetic retinopathy by controlling some associated factors. The objectives of this study was to investigate associated factors of diabetic retinopathy in people with type 2 DM.

Methods : This was an observational analytic study with cross-sectional design. Subjects were determined by purposive sampling. The subjects were interviewed using a questionnaire meanwhile, funduscopic examination was performed to assess diabetic retinopathy and followed by deep interview. This study also used the subject's medical record to complete the required data. The results were analyzed using statistic software.

Results : Among 43 subjects, there were no significant relation among age ($p=0.965$), gender ($p=0.437$), level of knowledge ($p=0.640$), accessibility ($p=1.000$), economic level ($p=0.680$), duration of DM ($p=0.477$), history of hypertension ($p=0.708$), and history of dyslipidemia ($p=0.244$) with diabetic retinopathy in people with type 2 DM. However, there was significant relation among controlled blood glucose ($p=0.014$) with diabetic retinopathy in people with type 2 DM. Uncontrolled blood glucose was 13 times more affected in diabetic retinopathy than controlled blood glucose (OR 13.417, 95% CI:1.474–122.117).

Conclusion : There was a significant relation between controlled blood glucose and diabetic retinopathy in people with type 2 DM. Uncontrolled blood glucose is the most dominant risk factor among the other factors in this study.

Keywords : diabetic retinopathy; risk factor; type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Prevalensi penderita Diabetes Melitus (DM) tipe 2 terus meningkat selama beberapa dekade terakhir.¹ Retinopati diabetik merupakan penyakit mikrovaskular retina akibat hiperglikemia kronik pada penderita DM tipe 2.² Lebih dari 75% penderita DM tipe 2 akan menderita retinopati diabetik 20 tahun setelah terdiagnosis. Perubahan gaya hidup masyarakat saat ini berdampak pada penderita DM tipe 2 yang cenderung terdiagnosis pertama kali pada usia yang lebih muda.³ Hiperglikemia kronik pada penderita DM tipe 2 dapat mengubah fisiologi dan biokimia sel, sehingga terjadi kerusakan endothelial. Pada keadaan ini, berbagai jalur biokimia diaktifkan, dan hal tersebut memengaruhi terjadinya patofisiologi retinopati diabetik.⁴ Penderita DM tipe 2 memiliki kecenderungan untuk mengalami hipertensi dan dislipidemia. Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa seseorang yang menderita DM tipe 2 dengan hipertensi memiliki peluang 12 kali menderita retinopati diabetik daripada penderita DM tipe 2 yang tidak hipertensi.⁵ Pada penelitian lain ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara usia, jenis kelamin, riwayat dislipidemia, dan durasi DM terhadap kejadian retinopati diabetik.⁶

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Penelitian ini dilakukan pada penderita DM tipe 2 yang mengikuti kegiatan Prolanis (Program Pengelolaan Penyakit Kronis). Pencegahan retinopati diabetik sejak dini dengan mengendalikan faktor-faktor yang berhubungan dengan retinopati diabetik menjadi salah satu upaya menurunkan angka kejadian retinopati diabetik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Puskesmas Gunungpati pada tanggal 9 Juni 2020 dan di Klinik Pratama Graha Syifa pada tanggal 19 Juli 2020. Subjek penelitian adalah penderita DM tipe 2 yang terdaftar sebagai peserta Prolanis di Puskesmas Gunungpati dan Klinik Pratama Graha Syifa yang dipilih secara *purposive sampling*. Jumlah seluruh subjek penelitian adalah 43 orang. Perhitungan besar subjek minimal adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah perkiraan kasus

Z α = derivat baku alfa (1,96)

P = proporsi retinopati diabetik pada penderita DM berdasarkan penelitian sebelumnya (53%)

Q = 1-P (47%)

d = ketepatan relatif yang diinginkan (25%)

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus tersebut, didapatkan sebanyak 16 kasus. Diasumsikan prevalensi retinopati diabetik 53%, maka jumlah subjek penelitian yang diperlukan adalah:

$$\frac{100}{53} \times 16 = 30,19$$

Variabel bebas pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, tingkat pengetahuan, pengendalian gula darah,

lamanya menderita DM tipe 2, riwayat dislipidemia, riwayat hipertensi, aksesibilitas dan tingkat ekonomi. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Instrumen penelitian yang digunakan untuk menilai variabel bebas pada penelitian ini yaitu kuesioner, data rekam medik, dan melalui wawancara mendalam. Adapun kejadian retinopati diabetik, dinilai dengan melakukan pemeriksaan funduskopi oleh dokter spesialis mata dan residen PPDS mata.

Tingkat pengetahuan yang dimaksud pada penelitian ini merupakan hal yang diketahui oleh subjek terkait kesehatan yang mengarah pada kelainan mata retinopati diabetik. Tingkat pengetahuan dikategorikan menjadi pengetahuan buruk (apabila total pertanyaan yang terjawab dengan benar pada kuesioner yaitu 0 hingga 2) dan pengetahuan baik (apabila total pertanyaan yang terjawab dengan benar pada kuesioner yaitu 3 hingga 5). Indikator pengendalian gula darah yang digunakan berdasarkan indikator laboratorium yang didapatkan dari rekam medik dan tiga indikator tambahan yang lain, meliputi kepatuhan periksa/kontrol ke dokter, kepatuhan minum obat, serta pola diet terkendali yang didapatkan dari kuesioner. Indikator laboratorium yang digunakan yaitu kadar HbA1c dalam 6 bulan terakhir (normal: HbA1c <6,5%, tidak normal: HbA1c ≥6,5%). Apabila data tersebut tidak tersedia pada rekam medik subjek, maka indikator laboratorium yang digunakan yaitu rata-rata kadar Gula Darah Puasa (GDP) pada 3 pemeriksaan terakhir (normal: rata-rata GDP <126 mg/dl, tidak normal: rata-rata GDP ≥126 mg/dl). Pengendalian gula darah dikategorikan menjadi tidak terkendali (apabila kadar HbA1c atau GDP tidak normal, dan/ atau hanya memenuhi kurang dari 2 indikator tambahan) dan terkendali (apabila kadar HbA1c atau GDP normal, dan memenuhi lebih dari sama dengan 2 indikator tambahan). Aksesibilitas yang dimaksud pada penelitian ini yaitu derajat kemudahan subjek untuk menjangkau sarana kesehatan dari lokasi tempat tinggalnya. Indikator aksesibilitas dinilai berdasarkan jarak terdekat (<5 km), waktu tempuh cepat (<15 menit), dan sarana transportasi mudah didapat (>2 sarana transportasi) untuk mencapai sarana kesehatan terdekat. Aksesibilitas dikategorikan menjadi tidak terjangkau (apabila kurang dari 2 indikator terpenuhi) dan terjangkau (apabila lebih dari sama dengan 2 indikator terpenuhi).

Kriteria inklusi penelitian ini antara lain penderita DM tipe 2, berusia 40 tahun atau lebih, dan terdaftar sebagai peserta Prolanis. Subjek penelitian dieksklusi apabila mempunyai kelainan fisik maupun mental yang menyebabkan kesulitan dalam berkomunikasi. Subjek yang memenuhi kriteria kemudian dilakukan wawancara menggunakan kuesioner, pemeriksaan funduskopi untuk menilai kejadian retinopati diabetik dan dilanjutkan dengan wawancara mendalam.

Penggunaan data rekam medik subjek juga diperlukan untuk melengkapi data.

Ethical clearance diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro dengan nomor *ethical clearance* 131/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020. Sebelum dilakukan penelitian, subjek terlebih dahulu dijelaskan mengenai tujuan penelitian, manfaat, prosedur penelitian, kemungkinan efek samping, dan pernyataan persetujuan/ *informed consent*.

Analisis data menggunakan program SPSS versi 26.0. Analisis meliputi analisis univariat, analisis bivariat (uji *Chi-Square* atau *Fisher exact*), analisis multivariat (uji regresi logistik metode backward), dan analisis kualitatif melalui wawancara mendalam. Hasil uji *Chi-Square* dan uji regresi logistik dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL

Sebanyak 48 peserta Prolanis di Puskesmas Gunungpati dan Klinik Pratama Graha Syifa, dipilih subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 3 orang tidak memenuhi kriteria inklusi yaitu tidak menderita DM dan sebanyak 2 orang dinyatakan *drop out* karena tidak melakukan pemeriksaan mata. Sehingga tersisa 43 subjek yang memenuhi kriteria dan tidak dinyatakan *drop out*. Data dari 43 subjek penderita DM tipe 2 dianalisis berdasarkan variabel bebas dan variabel terikat pada penelitian ini. Distribusi dan persentase dari tiap variabel dianalisis menggunakan analisis univariat. Hasil analisis univariat ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1 menampilkan beberapa data dengan distribusi yang tidak seimbang seperti jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Sebagian besar subjek juga memiliki tingkat pengetahuan yang baik tentang kesehatan mata pada penderita DM tipe 2. Aksesibilitas subjek sebagian besar terjangkau untuk mencapai layanan kesehatan karena tempat tinggalnya berada di sekitar fasilitas pelayanan kesehatan yang menjadi tempat penelitian ini. Tingkat ekonomi mayoritas cukup, pengendalian gula darah subjek mayoritas tidak terkendali, dan lama DM mayoritas kurang dari 10 tahun. Adapun distribusi data yang lain cukup seimbang, dimana didapatkan lebih banyak yang berusia kurang dari sama dengan 60 tahun, memiliki riwayat hipertensi, dan tidak memiliki riwayat dislipidemia. Dari 43 subjek penelitian, terdapat 24 orang (55,8%) yang mengalami retinopati diabetik.

Tabel 2 menunjukkan hubungan faktor-faktor yang diteliti dengan terjadinya retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Berdasarkan hasil uji chi-square, diperoleh bahwa usia ($p=0,965$), riwayat hipertensi ($p=0,708$), dan riwayat dislipidemia ($p=0,244$) tidak ditemukan hubungan yang signifikan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Adapun

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Variabel	F	%
Usia		
>60 tahun	16	37,2%
≤60 tahun	27	62,8%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	7	16,3%
Perempuan	36	83,7%
Tingkat Pengetahuan		
Buruk	5	11,6%
Baik	38	88,4%
Aksesibilitas		
Tidak Terjangkau	8	18,6%
Terjangkau	35	81,4%
Tingkat Ekonomi		
Kurang	7	16,3%
Cukup	36	83,7%
Pengendalian Gula Darah		
Tidak Terkendali	35	81,4%
Terkendali	8	18,6%
Lamanya DM		
≥10 tahun	9	20,9%
<10 tahun	34	79,1%
Riwayat Hipertensi		
Ya	24	55,8%
Tidak	19	44,2%
Riwayat Dislipidemia		
Ya	13	30,2%
Tidak	30	69,8%
Kejadian Retinopati Diabetik		
Ya	24	55,8%
Tidak	19	44,2%

variabel yang tidak memenuhi uji chi-square maka sebagai alternatifnya digunakan uji Fisher exact didapatkan hasil bahwa jenis kelamin ($p=0,437$), tingkat pengetahuan ($p=0,640$), aksesibilitas ($p=1,000$), tingkat ekonomi ($p=0,680$), dan lamanya DM ($p=0,477$) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian

retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Sedangkan pengendalian gula darah ($p=0,014$) memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 dengan nilai rasio prevalens >1 ($RP=5.256$; $95\% CI = 1.474-122.117$) menunjukkan bahwa gula darah yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terjadinya retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2.

Tabel 3 menunjukkan hubungan antara usia dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Berdasarkan hasil analisis secara numerik diperoleh bahwa rerata kejadian retinopati diabetik terjadi pada usia $60,83 \pm 9,211$ tahun. Uji normalitas kelompok usia pada penderita DM tipe 2 ($p=0,200$) berdistribusi normal sehingga digunakan Uji *Independent Samples T Test* yang diperoleh bahwa tidak terdapat perbedaan usia antara subjek yang menderita retinopati diabetik dan subjek yang tidak menderita retinopati diabetik ($p=0,261$).

Tabel 4 menunjukkan hasil analisis multivariat dengan uji regresi logistik. Hasil analisis multivariate menunjukkan bahwa pengendalian gula darah merupakan faktor yang paling dominan mempengaruhi kejadian retinopati diabetik. Subjek dengan pengendalian gula darah yang kurang terkontrol memiliki peluang 13 kali menderita retinopati diabetik daripada subjek dengan pengendalian gula darah yang terkontrol ($OR=13,417$; $95\% CI=1.474-122.117$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pengendalian gula darah subjek penelitian dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,014$). Hasil penelitian ini menguatkan penelitian-penelitian sebelumnya oleh Rajalakshmi *et al*, 2014 dan Na Li *et al*, 2013 yang membuktikan bahwa pengendalian gula darah berhubungan terhadap kejadian retinopati diabetik.^{6,7} Hal ini terjadi karena pada responden yang gula darahnya tinggi (hiperglikemia) bahkan tidak terkontrol dapat memicu peningkatan radikal bebas seperti produk *Advanced Glycation End-products* (AGE), sorbitol, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan radikal bebas ini dapat mengganggu sirkulasi, menyebabkan hipoksia, dan inflamasi retina.⁸ Selain itu, kadar ROS yang tinggi akan mengaktifasi *poly-(ADP-ribose)-polymerase* (PARP). Kemudian PARP menghambat *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase* (GAPDH), sehingga terjadi akumulasi metabolit glikolitik. Metabolit ini kemudian mengaktifasi AGE, *Protein Kinase C* (PKC), *polyol*, dan *hexosamine pathway*, sehingga memperburuk keadaan retinopati.⁹ Responden yang menderita retinopati diabetik dengan gula darah yang tidak terkontrol dikarenakan responden kurang memperhatikan pola makannya dan kepatuhan minum obat responden yang kurang. Hal ini sesuai dengan pernyataan responden

TABEL 2
Hubungan faktor yang diteliti dengan kejadian retinopati diabetik

Variabel		Retinopati Diabetik				p value	OR	95% CI (min – max)
		Ya		Tidak				
		F	%	F	%			
Usia	>60 tahun	9	56,3%	7	43,8%	0,965 ^X	1.029	0.296 – 3.575
	≤60 tahun	15	55,6%	12	44,4%			
Jenis Kelamin	Laki-Laki	5	71,4%	2	28,6%	0,437 ^ψ	2.237	0.383 – 13.074
	Perempuan	19	52,8%	17	47,2%			
Tingkat Pengetahuan	Buruk	2	40,0%	3	60,0%	0,640 ^ψ	0.485	0.072 – 3.247
	Baik	22	57,9%	16	42,1%			
Aksesibilitas	Tidak Terjangkau	5	62,5%	3	37,5%	1,000 ^ψ	1.404	0.290 – 6.802
	Terjangkau	19	54,3%	16	45,7%			
Tingkat Ekonomi	Kurang	3	42,9%	4	57,1%	0,680 ^ψ	0.536	0.104 – 2.754
	Cukup	21	58,3%	15	41,7%			
Pengendalian Gula Darah	Tidak Terkendali	23	65,7%	12	34,3%	0,014 ^{ψ*}	13.417	1.474 – 122.117
	Terkendali	1	12,5%	7	87,5%			
Lamanya DM	≥10 tahun	4	44,4%	5	55,6%	0,477 ^ψ	0.560	0.127 – 2.464
	<10 tahun	20	58,8%	14	41,2%			
Riwayat Hipertensi	Ya	14	58,3%	10	41,7%	0,708 ^X	1.260	0.375 – 4.235
	Tidak	10	52,6%	9	47,4%			
Riwayat Dislipidemia	Ya	9	69,2%	4	30,8%	0,244 ^X	2.250	0.567 – 8.927
	Tidak	15	50,0%	15	50,0%			

Keterangan : ^XUji Chi-Square; ^ψUji Fisher exact; *Signifikan

TABEL 3
Hubungan usia dengan kejadian retinopati diabetik

Kejadian Retinopati Diabetik		F	Mean ± SD	p value
Usia	Ya	24	60,83 ± 9,211	0.261 ^X
	Tidak	19	57,79 ± 7,997	

Keterangan : ^XIndependent Samples T Test; *Signifikan

TABEL 4
Hasil analisis multivariat dengan uji regresi logistik

Variabel	p value	OR	95% CI for Exp(B)		
			Lower	Upper	
Usia	Pengendalian gula darah	0,016	18,526	1,728	198,618
	Riwayat dislipidemia	0,142	3,590	0,652	19,765
Tahap 2	Pengendalian gula darah	0,021	13,417	1,474	122,117

ketika dilakukan wawancara mendalam.

Berdasarkan rentang usia responden, pada penelitian ini ditemukan bahwa usia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,965$). Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chisha *et al*, 2017 yang berhasil membuktikan hubungan usia dengan kejadian retinopati diabetik pada rentang usia lebih dari sama dengan 60 tahun.¹⁰ Hal ini dikarenakan seiring dengan bertambahnya usia, mulai terjadi proses degenerasi atau penurunan fungsi sel-sel tubuh yang dapat diakibatkan oleh proses apoptosis sel.¹¹ Pada penelitian lain menyatakan bahwa dari 75 pasien di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang diteliti, didapatkan kejadian retinopati diabetik meningkat pada kelompok usia 45–64 tahun.¹² Berdasarkan hasil analisis secara numerik, rerata kejadian retinopati diabetik terjadi pada usia 51–70 tahun. Kejadian retinopati diabetik meningkat pada usia 60 tahun. Namun, berdasarkan Uji *Independent Samples T Test* diperoleh bahwa tidak terdapat perbedaan usia antara subjek yang menderita retinopati diabetik dan subjek yang tidak menderita retinopati diabetik ($p=0,261$). Hal ini menunjukkan bahwa subjek yang berusia <60 tahun maupun ≥ 60 tahun sebagaimana batasan kelompok usia yang digunakan dalam penelitian ini, memiliki risiko yang sama untuk mengalami retinopati diabetik. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sumarto, 2017 yang menyatakan bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian retinopati diabetik.¹³

Jenis kelamin responden, pada penelitian ini ditemukan tidak berhubungandengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,437$). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nyimas, 2015 dan Mahbubah, 2014 yang menyatakan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian retinopati diabetik.^{14,15} Namun, hasil penelitian yang dilakukan di India pada penderita DM tipe 2, menyatakan bahwa laki-laki memiliki risiko menderita retinopati diabetik lebih tinggi dari pada perempuan.¹⁶ Pada penelitian ini, persebaran antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak merata dengan jumlah perempuan lebih dominan. Sehingga, perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya kemungkinan karena persebaran jenis kelamin yang tidak merata ini.

Berdasarkan aksesibilitas dan tingkat ekonomi responden, diperoleh hasil bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara aksesibilitas ($p=1,000$) maupun tingkat ekonomi ($p=0,680$) responden dengan terjadinya retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Sebelumnya belum ada penelitian yang meneliti hubungan aksesibilitas dan tingkat ekonomi terhadap kejadian retinopati diabetik ini. Namun berdasarkan teori, hasil ini tidak sejalan dengan teori HL Blum yang

menyatakan bahwa derajat kesehatan ditentukan oleh 4 faktor diantaranya, lingkungan yang dalam hal ini adalah tingkat ekonomi, perilaku, keturunan, dan yang terakhir pelayanan kesehatan dalam hal ini yaitu aksesibilitas.¹⁷ Adanya perbedaan hasil ini dengan teori dimungkinkan karena pengaruh dari faktor lain sesuai teori HL Blum seperti faktor lingkungan yang tidak hanya melihat sosioekonomi saja tetapi juga diantaranya faktor lingkungan fisik (polusi, radiasi), sosiokultural, serta faktor lainnya dari segi perilaku maupun keturunan.

Berdasarkan tingkat pengetahuan responden mengenai kesehatan mata terutama yang berkaitan dengan DM tipe 2, diperoleh hasil bahwa tingkat pengetahuan tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,640$). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Nyimas, 2015 yang mendapatkan hasil yang sama bahwa tingkat pengetahuan terbukti tidak memiliki hubungan dengan kejadian retinopati diabetik.¹⁴ Intensitas atau tingkat pengetahuan seseorang secara garis besar dikelompokkan dalam 6 tingkat, yaitu mengetahui (*know*), memahami (*comprehension*), mengaplikasikan (*application*), menganalisis (*analysis*), sintesis (*synthesis*), dan evaluasi (*evaluation*).¹⁸ Sebagian besar subjek pada penelitian ini memiliki pengetahuan yang baik yaitu sebanyak 38 orang (88.4%) dan dari 38 orang tersebut sebagian besar yaitu 22 orang (57.9%) menderita retinopati diabetik. Berdasarkan 6 tingkat pengetahuan, kemungkinan sebagian besar subjek penelitian dengan pengetahuan baik hanya sampai pada tingkatan tahu (*know*) atau memahami (*comprehension*). Sehingga meskipun subjek mengetahui atau memahami tentang kesehatan mata, tetapi belum tentu subjek mengaplikasikan atau menerapkan pengetahuan yang dimiliki untuk mencegah terjadinya retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2.

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa lamanya menderita DM tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,477$). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Balasopoulou *et al*, 2020 yang telah membuktikan bahwa risiko retinopati diabetik yang tinggi dihubungkan dengan durasi DM yang lebih lama.¹⁶ Hiperglikemia yang kronis dapat menyebabkan perubahan fisiologis dan biokimiawi yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah retina, hilangnya perisit, proliferasi sel endotel, penebalan membran basalis hingga oklusi kapiler dan keadaan iskemia.^{4,8} Banyaknya hasil penelitian yang menunjukkan keterkaitan antara dua variabel ini didukung dengan kecenderungan DM tipe 2 yang terlambat didiagnosis dan ditangani oleh klinisi serta perkembangannya yang cukup cepat menjadi retinopati diabetik dibandingkan dengan penderita DM tipe 1.¹⁰ Berdasarkan hasil penelitian, mayoritas subjek yang

menderita retinopati diabetik yaitu subjek yang lamanya DM kurang dari 10 tahun. Dari hasil wawancara, subjek yang menderita retinopati diabetik dengan lamanya DM kurang dari 10 tahun sebagian besar (95%) memiliki pengendalian gula darah yang kurang baik. Kemungkinan hal ini yang menyebabkan usia tidak berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik. Selain itu, ketidaksesuaian hasil ini dengan teori kemungkinan dapat disebabkan akibat pengambilan data penelitian yang berdasarkan pada pendapat pasien sehingga bersifat subjektif dan memiliki *recall bias*. Selain itu, pada saat terdiagnosis tidak selalu menunjukkan awal dari penyakit DM, melainkan saat pasien memeriksakan keluhan penyakit yang dirasakan.

Berdasarkan riwayat hipertensi responden, pada penelitian ini didapatkan bahwa riwayat hipertensi tidak berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,708$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sumarto, 2017 menunjukkan hasil yang serupa.¹³ Namun pada sebagian besar penelitian ditemukan hasil yang menunjukkan adanya hubungan antara riwayat hipertensi dengan terjadinya retinopati diabetik. Pasien DM dengan hipertensi memiliki risiko mengalami retinopati 12 kali lebih besar dari pada pasien yang tidak mengalami hipertensi.⁵ Tekanan darah adalah hasil dari gaya yang ditimbulkan oleh darah terhadap dinding pembuluh darah (arteri) ketika dipompakan oleh jantung. Abnormalitas fungsi sel endotel pada penderita DM disebabkan oleh menurunnya *Nitric Oxide* (NO) sebagai akibat dari keadaan hiperglikemia, berlebihnya asam lemak bebas, dan resistensi insulin. Jika keadaan hipertensi ini tidak terkontrol dengan baik, maka pembuluh darah dapat menonjol menjadi aneurisma serta mudah pecah.¹⁹ *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) juga dapat terangsang oleh adanya perubahan hemodinamik mikrovaskuler retina dan hipertensi sehingga kemudian terjadi penebalan membran basal mikrovaskuler retina, peningkatan permeabilitas vaskuler, dan neovaskularisasi.²⁰ Kemungkinan yang dapat menyebabkan ketidaksesuaian hasil ini dengan teori adalah variasi gaya hidup responden yang berbeda, baik dari segi aktivitas maupun pola diet, sehingga mempengaruhi nilai tekanan darahnya. Selain itu, ada atau tidaknya pengobatan dan tindakan untuk mengontrol tekanan darah oleh responden, serta keteraturan dalam melakukan pengobatan untuk menjaga tekanan darah juga dimungkinkan mempengaruhi hasil dari penelitian ini.

Berdasarkan riwayat dislipidemia responden, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat dislipidemia dengan terjadinya retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2 ($p=0,244$). Hal ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Salinero *et al*, 2013 yang telah membuktikan bahwa peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) kolesterol akan meningkatkan risiko retinopati diabetik sebesar 8 kali.²¹

Hal ini dihubungkan dengan adanya resistensi insulin pada penderita diabetes melitus. Resistensi insulin ini mengaktifkan hormon sensitive lipase di jaringan adiposa. Hasil akhir dari pengaktifan hormon ini yaitu peningkatan kadar trigliserida, penurunan kolesterol high density lipoprotein (HDL), dan peningkatan subfraksi LDL kecil padat. Selain itu, penempelan trigliserida pada membran sel menyebabkan kerusakan yang mengakibatkan kebocoran plasma ke jaringan retina sehingga terjadi perdarahan dan edema retina.⁸ Kemungkinan yang dapat menyebabkan ketidaksesuaian hasil ini dengan teori adalah variasi gaya hidup responden yang berbeda sehingga mempengaruhi kadar kolesterol responden. Selain itu, ada atau tidaknya pengobatan dan tindakan untuk mengontrol kadar kolesterol oleh responden juga dimungkinkan mempengaruhi hasil dari penelitian ini.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah minimnya jumlah subjek karena penelitian dilakukan pada situasi pandemi COVID-19. Sehingga peneliti tidak dapat mengendalikan seluruh karakteristik dari subjek penelitian termasuk persebaran jenis kelamin subjek penelitian yang tidak seimbang. Selain itu, penggunaan kuesioner sebagai instrumen penelitian, rawan terjadi bias recall terutama dengan subjek penelitian sebagian besar adalah lansia.

SIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini adalah pengendalian gula darah berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Sedangkan usia, jenis kelamin, tingkat pengetahuan, aksesibilitas, tingkat ekonomi, lamanya DM, riwayat hipertensi, dan riwayat dislipidemia tidak berhubungan dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita DM tipe 2. Pengendalian gula darah merupakan faktor risiko retinopati diabetik yang paling dominan diantara faktor lainnya dimana subjek DM tipe 2 yang mempunyai gula darah tidak terkontrol meningkatkan risiko terjadinya retinopati diabetik 13 kali lebih besar daripada subjek dengan gula darah yang terkontrol. Saran untuk penelitian selanjutnya, dibutuhkan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak dan proporsi jenis kelamin yang seimbang. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan metode *cohort* untuk menghindari *bias recall* dengan mengikuti subjek berdasarkan status paparannya hingga terjadinya retinopati diabetik pada periode tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn. 2016;978:88.
2. Hartono, HernowoAT, Sasongko MB, Suhardjo, Sundari S, Agni AN, *et al*. Buku Ilmu Kesehatan Mata. 1st ed. Yogyakarta:

- Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UGM; 2013. 116–119 p.
3. Kementerian Kesehatan RI. Retinopati Diabetik: Pergeseran Paradigma Kebutaan pada Era Milenial. 2018.
 4. Sharma A. Retina and Vitreous. *Mindmaps Ophthalmol.* 2019;18(1):245–84.
 5. Yunia A, Romdhoni MF. Perbandingan Risiko Terjadinya Retinopati Diabetik Antara Pasien Hipertensi dan Non Hipertensi yang Mengidap Diabetes Melitus di RSUD Majenang. *MEDISAINS J Ilm Ilmu-ilmu Kesehat.* 2017;15(1):31–8.
 6. Li N, Yang XF, Deng Y, Gu H, Ren XT, Xu J, *et al.* Diabetes Self-Management and Its Association With Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Chinese J Ophthalmol.* 2013;49(6):500–6.
 7. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Mohan R, *et al.* Journal of Diabetes and Its Complications Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):291–7.
 8. Dewi PN, Fadrian, Vitresia H. Profil Tingkat Keparahan Retinopati Diabetik dengan Atau Tanpa Hipertensi di RSUD Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas.* 2019;8(2):204–10.
 9. Ahsan H. Diabetic retinopathy - Biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2015;9(1):51–4.
 10. Chisha Y, Terefe W, Assefa H, Lakew S. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy among diabetic patients at Arbaminch General Hospital, Ethiopia: Cross sectional study. *PLoS ONE.* 2017;12(2):1–9.
 11. Anugrah J. Hubungan Diabetes Melitus dan Retinopati di RSUD dr Soedarso Pontianak Periode Januari–Desember 2010. *J Mhs FK UNTAN.* 2013;2(1):1–12.
 12. Utami DR, Amin R, Zen F. Karakteristik Klinis Pasien Retinopati Diabetik Periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2015 di RSUD Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Maj Kedokt Sriwij.* 2017;49(2):66–74.
 13. Sumarto SM. Faktor Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Retinopati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Poli Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <http://repository.upnvj.ac.id/2512/>
 14. Bidasari NI. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Retinopati Diabetik [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <http://repository.unair.ac.id/24282/>
 15. Mahbubah IP. Hubungan Faktor Risiko (Usia, Jenis Kelamin, Lama Menderita Diabetes Melitus, Kadar Glukosa Darah) dengan Derajat Retinopati Diabetik Setelah Follow Up 5 Tahun [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <http://eprints.umm.ac.id/25851/>
 16. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, *et al.* Diabetic retinopathy and risk factors for sight threatening diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes in India. *BMC Ophthalmol.* 2020;68(1):521–6.
 17. Shi L, Singh DB. *Delivering Health Care in America: A Systems Approach.* 6th ed. Burlington: Jones and Bartlett Learning; 2015. 49–53 p.
 18. Notoatmodjo S. *Ilmu Perilaku Kesehatan.* Jakarta: Rineka Cipta; 2014.
 19. World Health Organization. *A Global Brief on Hypertension.* In World Health Organization, Switzerland; 2013.
 20. Donnelly R, Horton E. *Pathophysiology of Diabetic.* *Vasc Complicat Diabetes.* 2012;9:1–6.
 21. Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P. Four-Year Incidence of Diabetic Retinopathy in a Spanish Cohort: The MADIABETES Study. *PLoS One.* 2013;8(10):435–2



Original Article

The Effectivity of Hydrolysed VCO for 2nd Degree Burn Injury on Wistar Rats : Based on VEGF Expression and Collagen Thickness

Fahmi Syarif¹, Neni Susilaningsih², Yuriz Bakhtiar³

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Histology Section of the Medical Faculty of Diponegoro University

³Section of Neurosurgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Diponegoro University

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.561>

Accepted: April 30th, 2021

Approved: August 11th, 2021

Author Affiliation:

Department of Surgery,
Faculty of Medicine,
Diponegoro University

Author Correspondence:

Fahmi Syarif
Prof. H. Soedarto, S.H. Street, Tembalang,
Semarang, Central Java 50725,
Indonesia

Email Address:

dr.fahmisyarif@gmail.com

Latar belakang : Burn wounds remain a serious problem in several countries. Silver sulfadiazine cream is commonly used as a burn therapy. Long-time use, however, might cause negative side effects. Several alternatives with better safety profile, including virgin coconut oil (VCO), are opted. VCO contains lauric acid, polyphenol, and alpha-tocopherol and can serve as an alternative as it increases Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression and collagen thickness in the burn wound healing phase. This study was conducted to evaluate the effectivity of hydrolysed VCO cream on vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and collagen thickness for healing 2nd degree burn injury in wistar rats

Methods : This is a randomised controlled trial with post-tests only involving 36 male Wistar rats induced to a second-degree burn in 6 parallel groups. Rats in the groups I & IV were treated with 70% hydrolysed VCO, groups II & V were treated with 100% hydrolysed VCO, and groups III & VI as control groups were treated with base cream. The effects of hydrolysed VCO and base cream on second-degree burn healing indicated by VEGF expression and collagen thickness were measured between 6 and 12 days of treatment.

Results : The highest VEGF expression was achieved in the group treated with 70% hydrolysed VCO after 12 days (23.52 ± 14.72). Both control groups terminated after 6 dan 12 days (6.67 ± 7.32 and 2.90 ± 0.90 respectively) showed the lowest VEGF expression. The application of hydrolysed 70% and 100%VCO cream did not significantly increase collagen thickness on day 6 (6.38 ± 3.29 , 9.87 ± 3.95) and 12 (15.63 ± 3.00 , 17.85 ± 4.94) compared to control.

Conclusion : 70% and 100% hydrolyzed VCO is more effective in treating second-degree burns than base cream, determined from VEGF and collagen thickness.

Keywords : hydrolysed VCO, Second-degree burns, VEGF, Thickening of Collagen, Healing of burns in rats

INTRODUCTION

Wound can be defined as the loss or damage of some tissue caused by trauma to sharp or blunt objects, temperature changes, chemicals, electric shocks, or animal bites.¹ Thermal, chemical, and electrical trauma are the causes of burns.^{2,3} With high morbidity and mortality rate, burns remain a concern as they may cause a long-term disability, affecting patient's psychology and economy.⁴

Burn management depends on wound classification.⁵ Difference in wound depth and width requires different care.⁶ Burns can be classified based on wound depth as the first-degree burn damages epidermal layer, the second-degree burn affects some parts of dermal layer, and the third-degree burn or full-thickness burn wound affects the entire dermis layer.^{7,8} The second-degree burn wound involves the loss of the dermis layer including peripheral nerves which can be very painful.⁷ Immediate care is needed to prevent further tissue damage.⁹

Wound healing process occurs in three consecutive phases involving inflammatory, proliferation and remodeling phases.¹⁰ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a significant factor in the inflammation phase that takes place immediately after an injury.¹¹ VEGF stimulates angiogenesis reducing tissue hypoxia and metabolism deficiency.¹¹ Collagen also played an important role in wound healing.¹² Hemostasis that occurs in the first phase of wound healing relies on collagen as hemostatic agent.¹² Thrombocytes adheres to collagen, causing collagen to swell and release substances that induce hemostasis.¹² Remodeling phase also relies on collagen.^{11,13}

Topical Silver sulfadiazine is a commonly used drug for a second-degree burn.¹⁴ It can prevent and treat infection, but long-term use is not recommended as side effects involving nephrotoxicity, leukopenia, antibiotic resistance, allergic reaction, and delayed wound healing may occur.¹⁴ Several studies found alternatives with better safety profiles such as VCO for management of burn wounds.¹⁴

Coconut oil, known as Virgin coconut oil (VCO) is a product of the plant *Cocos nucifera*, commonly found in South East Asia, and islands around the Indian and Pacific Ocean.^{15,16} It is deemed safe for oral consumption or external use.¹⁶ VCO contains lauric acid, polyphenol, and alpha-tocopherol.¹⁶ VCO exhibits anti-oxidant, anti-thrombotic, hypolipidemic, anti-bacterial, anti-dermatophyte, anti-viral, and immunostimulant abilities.¹⁶ Hydrolysis in VCO helps to break down triglyceride chain into monoglyceride and produces free fatty acid.¹⁷ The main fatty acid in hydrolyzed VCO is lauric acid and monolaurin.¹⁸ These fatty acids and monoglyceride components can suppress virus and bacteria growth by destroying virus structure and

bacteria cell wall, thus promoting wound healing.¹⁹

In the present study, the effectiveness of hydrolyzed VCO on healing second-degree burn will be analyzed based on VEGF expression and collagen thickness.

METHODS

The study was conducted on November 2019 included 36 Wistar male rats aged 8–10 weeks and weighed 100 ± 50 grams each. Rats were housed in individually ventilated cages with 12/12-hour light/dark cycles, food and water *ad libitum*. A second-degree burn using a 50 g stainless-steel rod (10 mm diameters) was induced to all rats. The rats were randomized and divided into six equal groups, each containing 6 rats. Each of the group was given different treatment. Group I & IV rats were treated with 70% hydrolysed VCO, group II & V rats were treated with 100% hydrolysed VCO, group III & VI rats serve as control group treated with base cream. VCO was given once every day with 1–2 mm thickness on the second-degree burn wound area after cleaning the wound with normal saline and sterile gauze pad. VCO was obtained from PT. Victoria Care Indonesia. To obtain hydrolysed VCO, 50 grams of VCO was mixed with 70% or 100% ethanol NaOH to hydrolysed the VCO.

The group I–III were terminated after 6 days of treatment while group IV–VI were terminated after 12 days of treatment. Samples were harvested, then immunohistochemistry staining was done to measure VEGF levels using Allerd score. Collagen thickness was observed using Sirius and Picro Sirius red stain kit (Leica) measured based on fraction area percentage using imageJ application by principal investigator.

Statistical analysis was done using SPSS 25.0 software. Data normality was assessed using Shapiro-Wilk test. Normally distributed data were analyzed using One Way Anova Test, continued with Post-hoc test. Abnormally distributed data was analysed using Kruskal Wallis test, continued with Mann-Whitney test. Statistical significance was set as $p < 0.05$ with 95% of confidence interval.

This study has been reviewed and approved by Ethical Committee of Faculty of Medicine Diponegoro University. Experiment was conducted in Animal Laboratory of LPPT UGM. Immunohistochemistry staining was done in Anatomical Pathology Lab of Universitas Negeri Sebelas Maret Solo. Sirius red staining and histopathology examination were done in Anatomical Pathology Lab of UNISSULA Semarang.

RESULT

Consort Diagram showed on Figure 1.

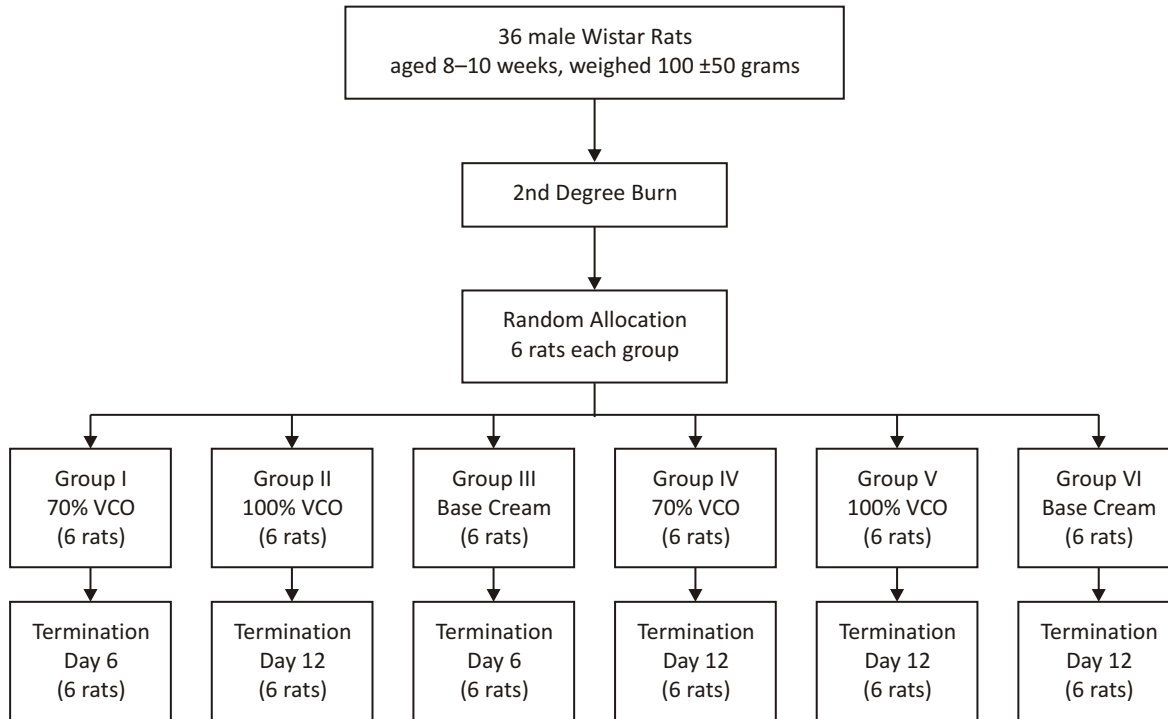


Figure 1. Consort Diagram

VEGF Expression

Through immunohistochemistry staining, expression of VEGF was measured. The highest VEGF expression was achieved in group treated with 70% hydrolysed VCO and terminated after 12 days (23.52 ± 14.72), while both control groups treated with base cream and terminated after 6 dan 12 days (6.67 ± 7.32; 2.90 ± 0.90) showed lowest VEGF expression. (Table 1)

As shown in Table 2, no significant difference were found between group 1,2, and 3, (*p*-value >0,05), while group 4, 5, and 6 shown significant difference (*p*-value <0,05). The ANOVA test in group IV, V, and VI followed by a T-independent test, showing the increase in VEGF levels in second-degree burns tended to be higher groups that received 70% and 100% hydrolysed VCO cream compared to groups that received base cream on day 12. As shown in table 3, there is no significant differences on VEGF expression between group receiving 70% hydrolysed VCO and 100% hydrolysed VCO (*p*-value =0,488).

Based on Fig 2, there was a significant difference in the VEGF level between groups administered hydrolysed VCO cream on day 6 and 12. The groups with the hydrolysed VCO cream on day 12 showed higher VEGF levels than those on-day 6.

Collagen thickness in wound tissue was stained with Sirius red staining. The area fraction was measured with the ImageJ application (fig 3). The application of hydrolysed VCO cream (70% and 100%) on the 6th (group I and II) and 12th days (group IV and V) increased collagen

TABLE 1
VEGF Expression

Group	Mean ± SD	<i>p</i> -value
I 70% VCO 6 th day	10,80 ± 9,05	0,205*
II 100% VCO 6 th day	12,30 ± 8,40	0,508*
III placebo 6 th day	6,67 ± 7,32	0,040
IV 70% VCO 12 th day	23,52 ± 14,72	0,607*
V 100% VCO 12 th day	18,28 ± 10,10	0,832*
VI Placebo 12 th day	2,90 ± 0,90	0,072*

TABLE 2
Kruskal Wallis in VEGF Expression

Group	Mean ± SD	<i>p</i>
I	2,75 ± 0,61	0,368
II	2,67 ± 5,16	
III	1,50 ± 0,63	

*Significant (*p* <0,05)

TABLE 3
One Way ANOVA test in VEGF Expression

Group	Mean ± SD	p	Levene Test
IV	23,52 ± 14,72	0,009*	0,006
V	18,28 ± 10,10		
VI	2,90 ± 0,90		

*Significant ($p < 0,05$); **Homogen ($p > 0,05$)

TABLE 4
VEGF expression differences between two groups

Group	p
I – II	0,773 [§]
I – III	0,150 [‡]
II – III	0,337 [‡]
IV – V	0,488 [§]
IV – VI	0,019 ^{§*}
V – VI	0,013 ^{§*}
I – IV	0,102 [§]
II – V	0,291 [§]
III – VI	0,873 [‡]

*Significant ($p < 0,05$); [§]Independent t; [‡]Mann Whitney

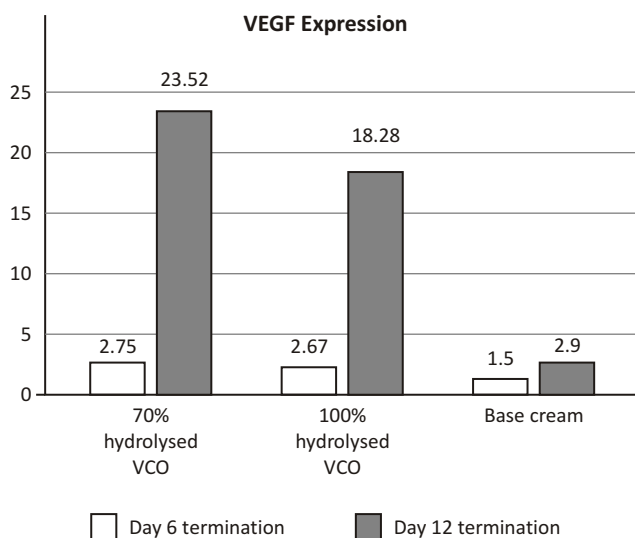


Figure 2. VGEF Expression Chart

thickness higher than base cream. However, no significant difference was found between group I, II and III ($p > 0.05$), and group IV, V and VI ($p > 0.05$).

The application of hydrolysed VCO cream on the

second degree burn wounds increases collagen thickness in each group, however, this increase is not statistically significant.

DISCUSSION

In this study, hydrolysed VCO is more effective compared to base cream in healing second-degree wound based on VEGF expression and collagen thickness. The increase in VEGF levels occurs due to compounds in hydrolysed VCO that played an important role in wound healing, such as tocopherols, phytosterol or polyphenols, and single-chain fatty acids.¹⁵ Polyphenols increase levels of ROS which induces VEGF expression.²⁰ VEGF itself is the main stimulant for angiogenesis and vasculogenesis.¹¹ VEGF also potentiates microvascular hyperpermeability, which can precede or co-exist with angiogenesis.¹⁰

In this study, the VEGF expression on day 6 was higher in the group of 70% hydrolysed VCO cream compared with the two other groups. Similar findings also occur on day 12 of treatment. This could be due to the content of single-chain fatty acids in VCO and the application of hydrolysed VCO cream to condition the wound tissue at optimal humidity for the formation of new cells.²¹ Aside from aiding the wound healing process, single-chain fatty acids also play a role in preventing bacterial invasion.²²

Fibroblasts proliferate and produce matrix proteins such as fibronectin, hyaluronic acid, collagen, and proteoglycans.²³ Fibroblasts also form an extracellular matrix that assists migration of keratinocyte cells.²³ New blood vessels, macrophages together with fibroblasts will compose a granulation tissue that is bound by a matrix protein.²⁴ This phase lasts on the 4th or 5th day until the 21st day of wound healing.²⁵ Angiogenesis in group treated with 70% hydrolysed VCO cream showed the highest number of new blood vessels on day 12 compared to group treated with 100% hydrolysed VCO cream and control group. Angiogenesis, collagen deposits, and granulation tissue formation are important processes that occur in this phase.^{9,22,23} Research conducted by Ibrahim (2017) regarding VCO and VEGF explained similar findings where VCO played a role in wound healing and angiogenesis, bimolecularly mediated by the regulation of the VEGF entry route.²¹

Collagen also plays a very important role in the wound healing process.²⁷ The protein substance in collagen helps increasing the surface tension of wounds.⁹ Collagen also has an important role as a hemostatic agent, as platelets adhere to collagen, causing the release of substances needed to initiate the hemostasis process.¹⁰ Collagen-platelet interactions depend on the degree of polymerization of collagen maturation and its positive effect on collagen molecule.^{11,17,25}

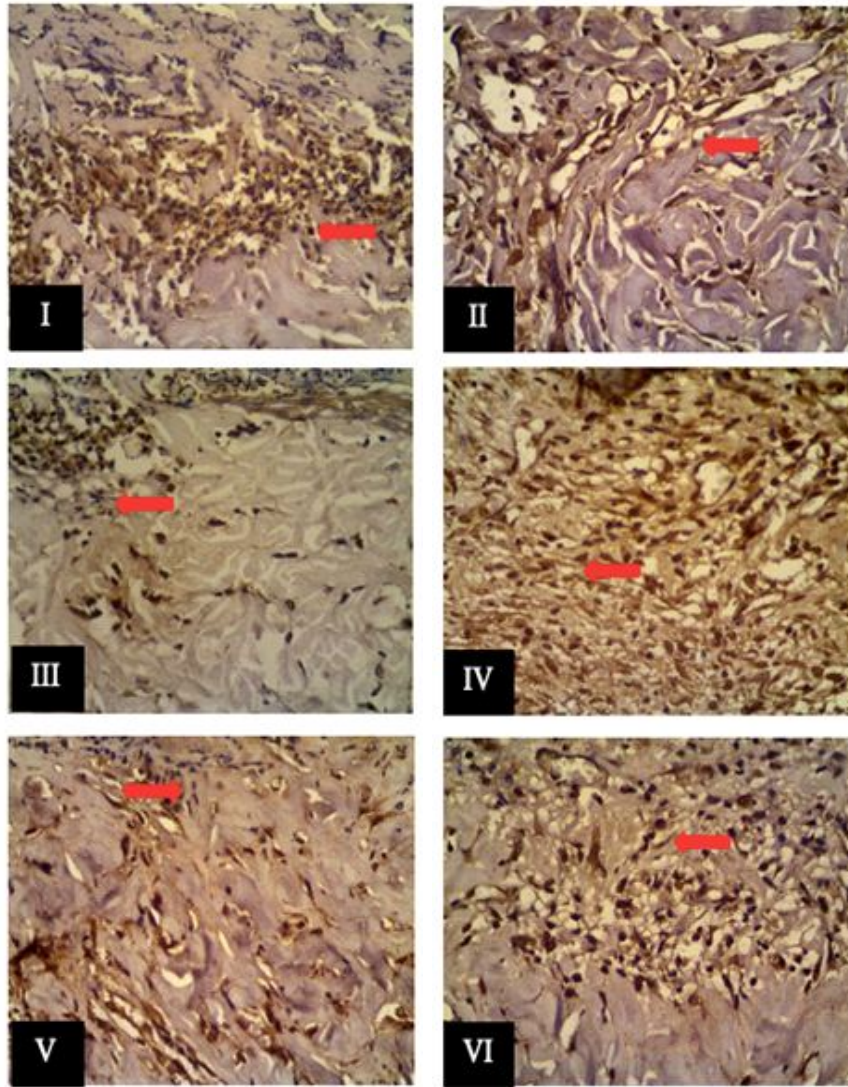


Figure 3. VEGF distribution in wound tissue histology preparations with 400x magnification in six groups. Histological preparations are made by immunohistochemical staining.

The exact mechanism of collagen interactions remains unclear, but previous studies show the first stage of wound healing process, namely the collagen and platelet interactions, is hemostasis, followed by vasoconstriction and vasodilation.¹² During vasodilation, the non-traumatic area becomes more permeable.¹⁷ A flow of hormones, plasma proteins, electrolytes, antibodies, fluids, and PMN leukocytes occurs.²⁷ At the site of trauma, rapid accumulation of PMN leukocytes and macrophages takes place.²⁷ Collagen has chemotaxis properties against monocytes.²⁷ Monocytes such as macrophages function in phagocytosis of bacteria in the wound area and clean debris.²⁷ Macrophages will attract fibroblasts to the wound site and collagen synthesis begins.²⁷ The delay in wound failure is due to the decreased number of macrophages.²⁸

TABLE 5
Kruskal Wallis and One-Way Anova Testin Collagen Fraction

Group	Mean ± SD	p	Levene Test
I	6,38 ± 3,29	0,066 [¥]	0,261 ^{**}
II	9,87 ± 3,95		
III	5,43 ± 1,94		
IV	15,63 ± 3,00	0,778 [£]	
V	17,85 ± 4,94		
VI	15,02 ± 2,32		

*Significant ($p < 0,05$); **Homogen ($p > 0,05$); [¥]One Way ANOVA; [£]Kruskal Wallis

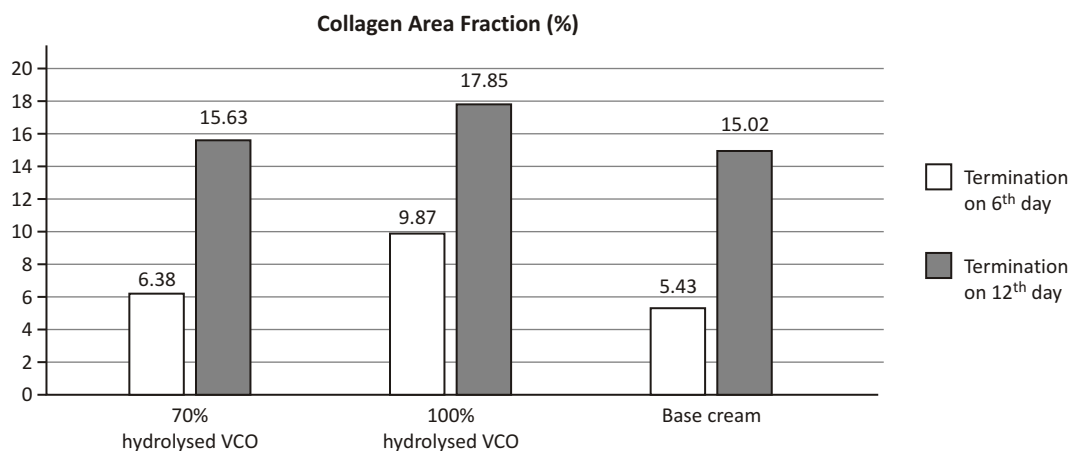


Figure 4. Collagen Area Fraction Graph

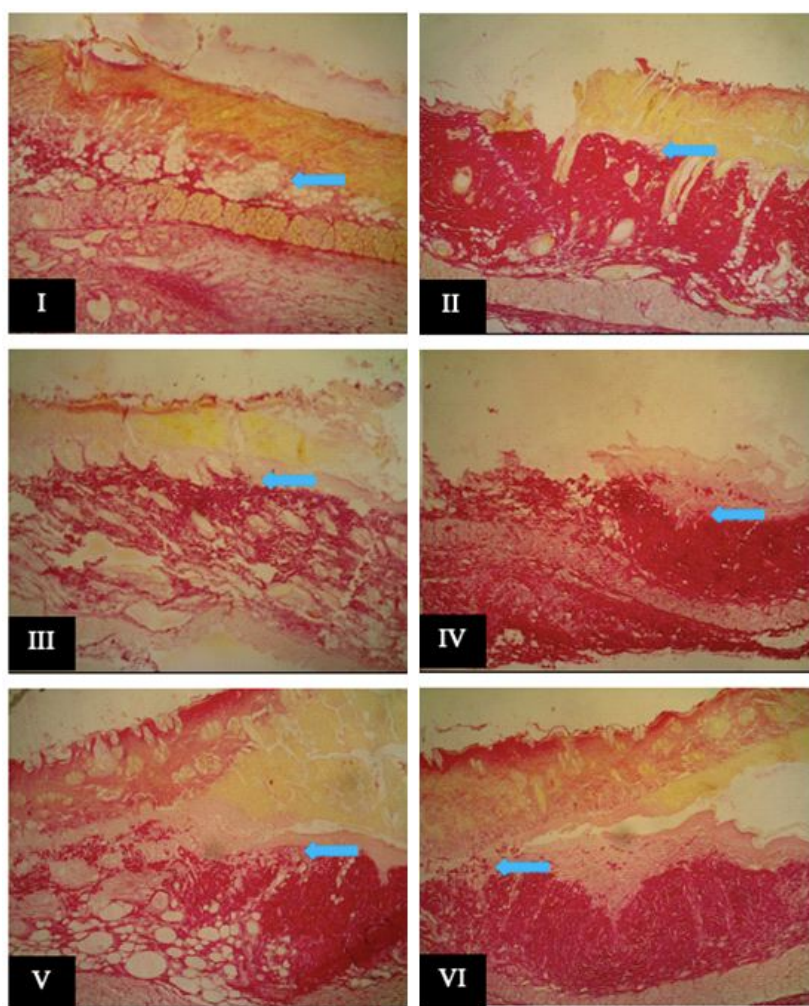


Figure 5. Collagen distribution on histological wound tissue preparations in each group. Histological preparations was made with sirius red staining.

Fibroblasts are the most abundant components in granulation tissue.²⁵ Collagen synthesis and deposits are important events that occur in the proliferation phase and

the process of wound healing in general.²¹ In our study, the number of fibroblast on group treated with 70% hydrolysed VCO cream was higher compared to group

with 100% hydrolysed VCO cream and control group after 6 days of treatment. On 12th day of treatment, group with 70% hydrolysed VCO cream has a higher amount of fibroblast compared to the control group. In line with the previous study of Silalahi J, *et al*, (2015) which stated 70% hydrolysed VCO has the fastest time (\pm 12 days) of burn wound diameter reduction compared to bioplacenton.¹⁸ Hydrolysed VCO is a monoglyceride, that acts as a potent antibacterial and suppresses the inflammatory process and accelerates the remodeling process.¹⁸ As a monoglyceride, VCO can also form free fatty acids, inducing the expression of VEGF and FGF which will later trigger fibrin activation to form collagen.²⁹

Collagen is secreted into the extracellular space in the form of procollagen.²⁹ This form further divides in the terminal segment and is called tropocollagen.³⁰ As it combines with other tropocollagen molecules, collagen filaments is formed. These filaments then recombine to form fibrils, which then combine to form collagen fibers.³⁰ Forms of filaments, fibrils, and fibers occur in the glycosaminoglycan matrix, hyaluronidase acid, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, and heparin sulfate produced by fibroblasts.³⁰ Collagen synthesis starts on the 3rd day after injury and takes place quickly around 2–4 weeks.³¹ Collagen synthesis is controlled by the collagenase enzyme and other factors that affect collagen and then new collagen will be formed.³² Previous study conducted by Soliman AM, *et al* (2018) proved VCO was better than silver sulfadiazine cream (SSD) in healing diabetic wounds by stimulating re-epithelialization and collagen synthesis better.³³

Collagen remodeling process in the maturation phase is influenced by the time of collagen synthesis and the degradation of collagen.² Collagenase and metalloproteinase in the wound remove excess collagen as the synthesis of new collagen continues.¹² Gradually the fibronectin disappear, hyaluronidase acid and glycosaminoglycans are replaced by proteoglycans.³ Collagen type III is replaced by type I collagen and water will be absorbed from the scar tissue.¹² As the collagen fibers seal together, collagen cross-linking occurs, reducing the thickness of the scar tissue and increasing wound strength.³¹

The 100% hydrolysed VCO cream, however, was no longer more effective compared to base cream on increasing the amount of VEGF expression and collagen thickness on the 6th day of treatment. This might be due to damage of some active substances produced after chemical hydrolysis.³⁴ As the study was only conducted on the 6th and 12th day, the peak value of VEGF levels in the wound healing phase and the final phase of wound healing is not known. Collagen thickness assessment was only done on day 6 as the end of the inflammatory phase and at day 12 where the proliferation phase of wound healing has not been completed. Therefore, the thickness of collagen at the beginning of the inflammatory phase

and the end of the proliferation phase is unknown.

CONCLUSION

In conclusion, the 70% and 100% hydrolyzed VCO are more effective in treating second-degree burn wounds compared to base cream, indicated by VEGF and collagen thickness. The application of 70% hydrolysed VCO after 12 days significantly increased VEGF expression but did not increase collagen thickness significantly. As this study was done in animal model, study on human should be conducted. Observation after all wound healing phases completed could help to describe the effect of VCO in wound healing better.

REFERENCES

1. Sjamsuhidajat R, Jong WD: Buku ajar ilmu bedah Samsuhidajat-De Jong. 4th Edition. Jakarta: EGC. 2014.
2. Shehan H, Peter D: ABC of burns : Pathophysiology and types of burns. *BMJ*328(7453):1427–9, 2004.
3. Garcia-Espinoza, Aguilar-Aragon, Ortiz-Villalobos, Garcia-Manzano RA and Antonio BA: Burns: Definition, Classification, Pathophysiology and Initial Approach. Los Angeles : Gen Med. 5:5, 2017.
4. Departement of Information Evidence and Research. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2016. Geneva; 2018.
5. Tiwari V. K. (2012). Burn wound: How it differs from other wounds?. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45(2), 364–373. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101319>
6. Garcia-Espinoza, Aguilar-Aragon, Ortiz-Villalobos, Garcia-Manzano RA and Antonio BA: Burns: Definition, Classification, Pathophysiology and Initial Approach. Los Angeles : Gen Med. 5:5, 2017.
7. Papini R: Management of burn injuries of various depths. *BMJ*329(7458):158–60, 2004.
8. The Australian and New Zealand Burn Association Limited: Emergency Management of Severe Burns. Indonesia Kolegium Ilmu Bedah Indonesia. 2013.
9. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, *et al*: Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care* 19:243, 2015.
10. Qing C: The molecular biology in wound healing and non-healing wound. *Chin J Traumatol*20:189–193, 2017.
11. Clauss M: Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin ThrombHemos*26:561–569, 2000.
12. Ruzczak Z: Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv. Drug Deliv. Rev* 55(12):1595–1611, 2003.
13. Munire K, Ozgok K, John-Paul R: Wound Healing. United States StatPearls Publishing. 2019.
14. Mousavi SA, Mousavi SJ, Zamani A, Nourani SZ, Abbasi A, Nasiri E, *et al*: Comparison of Burn Treatment with Nano Silver-Aloe Vera Combination and Silver Sulfadiazine in Animal Models 24:3, 2019.
15. Manisha D, Shyamapada M: Coconut (Cocos nucifera L. : Arecaceae) : In health promotion and disease prevention. *Asian Pac J Trop Med*4(3):241–7, 2011.
16. Lima EBC, Sousa CNS, Meneses LN, Ximenes NC, A. SJM, Vasconcelos GS, *et al*: Cocos nucifera (L.) (Arecaceae) : A phytochemical and pharmacological review. *Braz J Med Biol Res*48(11):953–64, 2015.

17. Christina B, Wilma B, Donald B, Curtis K, James MJ, Ronald S, *et al*: Final Report on the Safety Assessment of Cocos nucifera (Coconut) Oil and Related Ingredients. *Int J Toxicol* 30:5S-16S, 2011.
18. Silalahi J, Surbakti C: Burn wound healing activity of hydrolysed virgin coconut oil. *Int J Pharm Tech Res* 8(1):67-73, 2015.
19. Yade P, Silalahi J, Putra EDL: Antibacterial activity of hydrolysed virgin coconut oil. *Asian J Pharm and Clin Res* 7:90-4, 2014.
20. Nguyen VTA, Le TD, Phan HN, Tran LB: Antibacterial activity of free fatty acids from hydrolysed virgin coconut oil using lipase from candida rugosa. *JLipids* 2017: 1-7, 2017.
21. Ibrahim AH, Li H, Al-Rawi SS, Majid ASA, Al-Habib OA, Xia X, *et al*: Angiogenic and wound healing potency of fermented virgin coconut oil: in vitro and in vivo studies. *Am J Transl Res* 9:4936-44, 2017.
22. Sun, Y., & O'Riordan, M. X. (2013). Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain Fatty acids. *Advances in applied microbiology*, 85, 93-118. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407672-3.00003-4>
23. Cooper, R. L., Segal, R. A., Diegelmann, R. F., & Reynolds, A. M. (2015). Modeling the effects of systemic mediators on the inflammatory phase of wound healing. *Journal of theoretical biology*, 367, 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.008>
24. Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in wound care*, 4(3), 119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
25. Tracy, L. E., Minasian, R. A., & Catterson, E. J. (2016). Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Advances in wound care*, 5(3), 119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>
26. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, *et al*. Principles of Wound Healing. In: Fitridge R, Thompson M, editors. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 23.
27. Thiruvoth FM, Mohapatra DP, Kumar D, Chittoria SRK, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. *PlastAesthet Res* 2015;2:250-256. <http://dx.doi.org/10.4103/2347-9264.158851>
28. Gonzalez AC CT, Andrade ZA, Medrado AR: Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol* 91(5):614-20, 2016.
29. Tsirogianni AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM: Wound healing : Immunological aspects. *Injury, Int J Care Injured* 37S:S5-S12, 2006.
30. Malhotra, V., Erlmann, P., & Nogueira, C. (2015). Procollagen export from the endoplasmic reticulum. *Biochemical Society transactions*, 43(1), 104-107. <https://doi.org/10.1042/BST20140286>
31. Thiruvoth FM, Mohapatra DP, Kumar D, Chittoria SRK, Nandhagopal V: Current concepts in the physiology of adult wound healing. *PlastAesthet Res* 2:250-6, 2015.
32. Prasetyono TOH: General concept of wound healing, revisited. *Med J Indones* 18(3):208-16, 2009.
33. Davison KE, Marshall WS, Garcia GE: Sources of collagen for Biomaterials in skin wound healing. *Bioengineering (Basel)* 6 (3), 2019.
34. Soliman AM, Lin TS, Ghafar NA, Das S: Virgin coconut oil and diabetic wound healing: histopathological and biochemical analysis. *Eur J Anat* 22:135-44, 2018.



Original Article

Derajat Kerusakan Histopatologi Kulit Tikus Wistar pada Periode Dekomposisi dengan Suhu Udara yang Berbeda

Marlion Anthonius Elim¹, Intarniati Nur Rohmah¹, Julia Ike Haryanto¹, Hermawan Istiadi²

¹Bagian Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

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

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.595>

Diajukan: 07 Juli 2021
Diterima: 30 Agustus 2021

Afiliasi Penulis:
Bagian Forensik dan Medikolegal
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr.Kariadi

Korespondensi Penulis:
Marlion Anthonius Elim
Jln. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah, 50244,
Indonesia

E-mail:
marlionelim@gmail.com

Latar belakang : Salah satu tujuan pemeriksaan forensik pada jenazah adalah menentukan perkiraan waktu kematian. Perubahan pada tubuh manusia setelah mati dapat berkontribusi dalam penentuan waktu kematian, namun hal ini cukup sulit bila kondisi jenazah sudah memasuki tahap pembusukan. Jaringan kulit merupakan bagian paling luar dari tubuh manusia yang juga mengalami perubahan setelah kematian sehingga dapat digunakan sebagai petunjuk waktu kematian tanpa melakukan insisi yang luas pada tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suhu udara yang berbeda pada periode dekomposisi terhadap gambaran histopatologi kulit tikus wistar.

Metode : Penelitian ekperimental menggunakan kulit tikus wistar sebagai sampel pemeriksaan. Sampel kemudian dianalisa secara Patologi Anatomi dengan pewarnaan HE, dilihat epidermis, dermis, folikel rambut dan kelenjar sebacea dalam 5 lapang pandang besar untuk melihat derajat kerusakan menurut Carsana (0–5), kemudian dikategorikan menjadi kategori ringan, sedang dan berat. Data kemudian diolah dengan *SPSS for Windows* versi 15.

Hasil : Perbandingan derajat kerusakan histopatologi kulit pada periode dekomposisi 24, 48 dan 72 jam pada suhu udara berbeda memberikan hasil yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Hasil uji kelompok suhu 28°C dan 39°C juga signifikan pada setiap periode dekomposisi. Nilai signifikan menunjukkan kerusakan histopatologi yang makin berat pada peningkatan periode dekomposisi dan suhu udara.

Simpulan : Penelitian ini menunjukkan peningkatan suhu udara dan periode dekomposisi berbanding lurus dengan gambaran kerusakan histopatologi kulit yang semakin berat.

Kata kunci : histopatologi; kulit; suhu udara; waktu kematian

Histopathological Imaging of Wistar Rat's Skin in The Decomposition Period Towards Different Air Temperature

Abstract

Background : One of the purposes of a forensic examination of a corpse is to determine the approximate time of death. Changes in the human body after death can contribute to determining the time of death, but this is quite difficult when the condition of the corpse has entered the stage of decomposition. Skin tissue is the outermost part of the human body which also undergoes changes after death so that it can be used as an indication of the time of death without making extensive incisions in the body. This study aims to determine the effect of different air temperatures in the decomposition period on the histopathological picture of wistar rat skin.

Methods : Experimental research using wistar rat skin as the sample. The sample was then analyzed by Anatomical Pathology with HE staining, viewed the epidermis, dermis, hair follicles and sebaceous glands in 5 large visual fields to see the degree of damage according to Carsana (0–5), then categorized into mild, moderate and severe categories. The data is then processed with SPSS for Windows version 15.

Results : The comparison of the degree of histopathological skin damage in the decomposition period of 24, 48 and 72 hours at different air temperatures gave significant results with $p < 0.05$. The test results for the temperature groups of 28°C and 39°C were also significant in each decomposition period. Significant value shows histopathological damage which is getting worse with increasing decomposition period and air temperature.

Conclusion : This study showed that the increase in air temperature and the decomposition period was directly proportional to the histopathological skin damage that was getting worse.

Keywords : histopathology; skin; air temperature; time of death

PENDAHULUAN

Salah satu tujuan pemeriksaan forensik adalah untuk menentukan perkiraan waktu kematian korban.¹ Perubahan eksternal maupun internal yang terjadi pada tubuh seseorang yang sudah meninggal dunia dapat digunakan sebagai bahan kajian untuk memperkirakan saat terjadinya kematian meskipun sebetulnya *range* dari variasi terjadinya perubahan-perubahan itu sangat luas.² Dalam metode sehari-hari yang terutama digunakan dalam praktik forensik, waktu kematian diperkirakan berdasarkan tanda-tanda pasti kematian. Namun, perubahan ini sangat dipengaruhi oleh faktor endogen dan lingkungan yang tidak dapat diprediksi.^{3,4}

Sisa dari bagian tubuh manusia dapat berkontribusi secara signifikan pada penentuan keadaan kematian. Berbagai metode telah dikembangkan untuk penentuan *post mortem interval*.³⁻⁵ Maka dari itu, pengembangan metode yang mudah dan akurat untuk memperkirakan *Post Mortem Interval* (PMI) telah menjadi salah satu hal yang diteliti secara aktif sejak lama.³

Perubahan kulit merupakan salah satu perubahan pasca kematian yang dapat diamati pada suatu individu. Sebagai contoh, pada penelitian yang dilakukan oleh Kovarik *et al*⁶ pada tahun 2005, didapatkan adanya perubahan yang signifikan pada gambaran histopatologi kulit manusia pada waktu kematian yang berbeda-beda. Penelitian tersebut menilai degradasi elemen-elemen kulit dari epidermis hingga hipodermis. Walau demikian, mayoritas penelitian dilakukan di iklim sub tropis dimana suhu serta derajat kelembabannya berbeda-beda. Belum ada penelitian mengenai perubahan gambaran histopatologi kulit pada

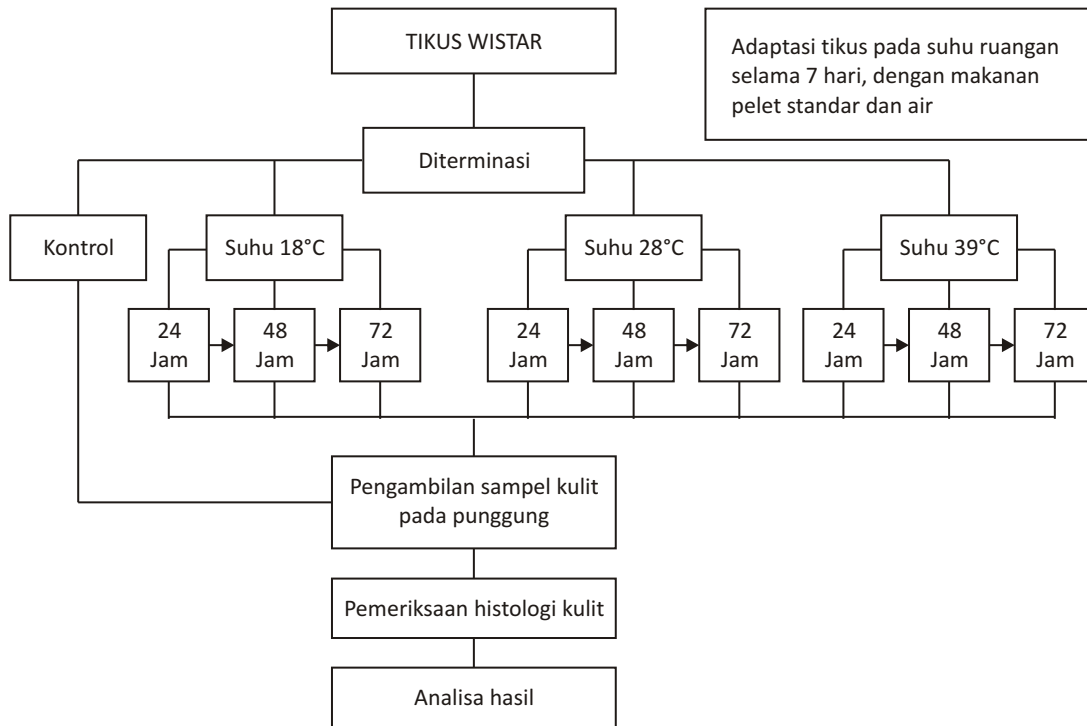
lingkungan tropis.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh suhu udara yang berbeda pada periode dekomposisi terhadap gambaran histopatologi kulit tikus wistar. Dalam penelitian ini menggunakan jaringan kulit karena merupakan bagian paling luar dari tubuh manusia sehingga dapat diambil sebagai sampel dengan cara yang mudah, tanpa melakukan insisi yang luas pada tubuh, sedangkan suhu yang dipakai adalah suhu rata-rata di kota Semarang tahun 2019 yaitu pada suhu 18°C, 28°C dan 39°C. Sedangkan periode waktu yang digunakan merupakan periode waktu dimana mulai terjadi dekomposisi awal pada 24 jam pertama dan dekomposisi lanjutan pada 48 dan 72 jam setelah kematian.

METODE DAN ALUR PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek penelitian, dengan 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan randomisasi sederhana. Penelitian ini mendapatkan *Ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang dengan No.129/EC/H/FK-UNDIP/XII/2020.

Tikus yang dipakai pada penelitian ini adalah tikus wistar yang didapatkan dari laboratorium unit pengembangan hewan penelitian Universitas Negeri Semarang. Kebutuhan sampel dihitung dengan rumus federer sehingga tikus wistar yang dipakai berjumlah 28 ekor, dengan usia 3–4 bulan, berat badan 300–400 gram



Bagan 1. Alur Penelitian

dalam keadaan sehat dan tidak ada kelainan kulit. Pengambilan *sample random sampling* kemudian tikus dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, dengan jumlah tikus wistar per kelompok 7 ekor. Untuk adaptasi tiap kelompok ditempatkan dalam kandang dan diberi makan dengan pelet standart dan air minum, tikus wistar ditempatkan dalam suhu kamar selama 7 hari. Kelompok kontrol (kelompok K) tidak diberikan perlakuan, tikus langsung diterminasi dan dilakukan pengambilan sampel kulit pada punggung. Terminasi dilakukan dengan cara dislokasi cervical pada tikus yang sebelumnya dianestesi dengan eter. Kelompok P1 diterminasi dan dimasukkan ke dalam inkubator dengan suhu stabil 18°C. Kelompok P2 diterminasi dan dimasukkan ke dalam inkubator dengan suhu stabil 28°C. Kelompok P3 diterminasi dan dimasukkan ke dalam inkubator dengan suhu stabil 39°C. Tikus pada kelompok P1, P2 dan P3 kemudian diambil sampel kulit secara berturut-turut pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam setelah penyesuaian suhu. Pengambilan sampel kulit diambil dengan melakukan irisan pada bagian punggung. Sampel tersebut difiksasi dengan larutan buffer formalin 10% untuk dibuat preparat menggunakan metode baku histologi pemeriksaan jaringan kulit dengan pewarnaan *Haematoxylin Eosin* (HE).

Setelah itu slide dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x, kerusakan dinilai pada masing-masing lapisan epidermis, dermis pars retikularis, kelenjar sebacea dan folikel rambut pada 5 lapang

pandang besar kemudian ditentukan derajat kerusakan berdasarkan Carsana mulai derajat 0 sampai 5 yang dilakukan oleh dr. Hermawan Istiadi, Msi.Med., Sp.PA di laboratorium PA RSUP Dr. Kariadi.

Derajat kerusakan (Menurut Carsana) :

0 :	→ Tidak ada kerusakan
1 : <5%	→ Kerusakan Jarang
2 : 5-25%	→ Kerusakan Fokal
3 : 26-50%	→ Kerusakan Multifokal
4 : 51-75%	→ Kerusakan Plurifokal
5 : >75%	→ Kerusakan Difus

Kemudian peneliti membagi derajat kerusakan menjadi ringan, sedang dan berat berdasarkan derajat kerusakan tersebut (Carsana), dengan melihat derajat kerusakan yang paling tinggi :

Ringan	: 0-1
Sedang	: 2-3
Berat	: 4-5

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS versi 15. Uji perbedaan dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis*, nilai $p < 0,05$ maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Hasil analisis derajat kerusakan histopatologi pada setiap kelompok dan periode dekomposisi dapat dilihat pada Tabel 1.

TABEL 1
Hasil Analisis Derajat Kerusakan Histopatologi Pada Setiap Kelompok dan Periode Dekomposisi

Kelompok	Periode Dekomposisi	Derajat Kerusakan Carsana (0-5)				Kategori Derajat Kerusakan	
		Lapangan Pandang Epidermis	Lapangan Pandang Dermis	Lapangan Pandang Folikel Rambut	Lapangan Pandang Kel. Sebacea		
Kontrol		0	0	0	0	0	ringan
18°C	24 Jam	0	1	0	0	1	ringan
	24 Jam	0	2	1	1	2	sedang
	24 Jam	0	2	1	1	2	sedang
	24 Jam	0	1	1	1	1	ringan
	24 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	24 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	24 Jam	0	2	1	1	2	sedang
18°C	48 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	48 Jam	3	3	4	4	3	berat
	48 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	48 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	48 Jam	0	1	0	0	1	ringan
	48 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	48 Jam	3	4	4	4	3	berat
18°C	72 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	72 Jam	0	2	1	1	2	sedang
	72 Jam	0	2	0	0	2	sedang
	72 Jam	1	2	2	2	2	sedang
	72 Jam	1	1	2	3	2	sedang
	72 Jam	0	0	0	0	1	ringan
	72 Jam	1	2	2	2	2	sedang
28°C	24 Jam	0	2	1	1	2	sedang
	24 Jam	0	3	2	2	2	sedang
	24 Jam	0	3	2	2	2	sedang
	24 Jam	1	1	1	2	2	sedang
	24 Jam	1	3	2	2	2	sedang
	24 Jam	1	3	2	2	2	sedang
	24 Jam	2	3	2	2	2	sedang
28°C	48 Jam	1	3	2	2	2	sedang
	48 Jam	1	3	2	2	2	sedang
	48 Jam	3	3	3	3	2	sedang
	48 Jam	4	4	4	4	3	berat

Kelompok	Periode Dekomposisi	Derajat Kerusakan Carsana (0-5)				Kategori Derajat Kerusakan
		Lapangan Pandang Epidermis	Lapangan Pandang Dermis	Lapangan Pandang Folikel Rambut	Lapangan Pandang Kel. Sebacea	
28°C	48 Jam	4	4	4	4	3 berat
	48 Jam	4	4	4	4	3 berat
	48 Jam	4	4	4	4	3 berat
	72 Jam	4	4	4	4	3 berat
	72 Jam	4	4	4	4	3 berat
	72 Jam	4	4	4	4	3 berat
	72 Jam	4	4	4	4	3 berat
	72 Jam	5	5	5	5	3 berat
	72 Jam	5	5	5	5	3 berat
39°C	24 Jam	2	2	2	2	2 sedang
	24 Jam	1	1	1	1	1 ringan
	24 Jam	3	4	3	2	3 berat
	24 Jam	4	4	2	2	3 berat
	24 Jam	0	4	2	1	3 berat
	24 Jam	4	3	3	3	3 berat
	24 Jam	3	3	3	2	2 sedang
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
39°C	48 Jam	5	3	4	4	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	48 Jam	5	5	5	5	3 berat
	72 Jam	5	5	5	5	3 berat
	72 Jam	5	5	5	5	3 berat
	72 Jam	5	5	5	5	3 berat

PEMBAHASAN

Kulit dipilih karena organ ini mengalami perubahan segera setelah kematian, perubahan yang akan diteliti

pada penelitian ini adalah perubahan histologis pada 24, 48 dan 72 jam *post mortem*. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa dalam 6 jam pertama belum ditemukan adanya degenerasi yang bermakna.⁷

TABEL 2
Deskriptif dan Hasil Uji *Kruskal Wallis* Derajat Kerusakan Kulit pada Periode Dekomposisi dan Kelompok Suhu

Periode Dekomposisi	Kelompok	Derajat Kerusakan			p
		Ringan	Sedang	Berat	
24	K	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*
	18°C	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0%)	
	28°C	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)	
	39°C	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	
48	K	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*
	18°C	5 (71,4%)	0 (0%)	2 (28,6%)	
	28°C	0 (0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
	39°C	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	
72	K	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*
	18°C	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0 (0%)	
	28°C	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	
	39°C	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$)

TABEL 3
Hasil Uji *Mann Whitney* Derajat Kerusakan Kulit pada Kelompok Suhu terhadap Periode Dekomposisi

Kelompok I	Kelompok II	Derajat Kerusakan		
		24 Jam	48 Jam	72 Jam
K	18°C	0,060	0,141	0,007*
	28°C	<0,001*	0,001*	<0,001*
	39°C	0,003*	<0,001*	<0,001*
18°C	28°C	0,023*	0,047*	0,001*
	39°C	0,025*	0,007*	0,001*
28°C	39°C	0,112	0,060	1,000

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$)

Hasil penelitian ini menunjukkan pada kelompok suhu udara 18°C pada periode dekomposisi 24, 48 dan 72 jam tidak memberikan hasil yang bermakna pada derajat kerusakan histopatologi kulit, namun secara gambaran histologi sesuai dengan bertambahnya periode dekomposisi gambaran yang muncul semakin menunjukkan kerusakan yang semakin bertambah, walau secara statistik tidak memberikan hasil yang signifikan, sedangkan perbandingan pada kelompok suhu 39°C antara periode dekomposisi 24 jam dengan periode dekomposisi 48 dan 72 jam tidak memberikan hasil yang signifikan, hal ini menunjukkan pada suhu 39°C, kerusakan derajat berat adalah yang dominan baik pada

24, 48 maupun 72 jam. Hal ini menunjukkan suhu 18°C memiliki pengaruh pada kerusakan histopatologi yang lambat dan suhu 39°C mempercepat kerusakan histopatologi kulit. Hal ini menunjukkan sesuai dengan teori bahwa pada suhu rendah proses autolisis dan aktivitas mikroorganisme menjadi lambat dan sebaliknya, dimana hal ini berpengaruh pada gambaran histopatologi kulit.^{1,2,6,8}

Dekomposisi adalah proses alami yang terjadi pada setiap organisme yang telah mati. Awalnya, degradasi mungkin tidak terlihat dengan mata telanjang karena prosesnya dimulai pada tingkat sel. Perlahan perubahan tersebut akan berkembang menjadi

TABEL 4

Deskriptif dan Hasil Uji *Kruskal Wallis* Derajat Kerusakan Kulit pada Kelompok Suhu dan Periode Dekomposisi

Kelompok	Waktu	Derajat Kerusakan			p
		Ringan	Sedang	Berat	
18°C	24 jam	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0%)	0,581
	48 jam	5 (71,4%)	0 (0%)	2 (28,6%)	
	72 jam	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0 (0%)	
28°C	24 jam	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)	0,001*
	48 jam	0 (0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
	72 jam	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	
39°C	24 jam	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	0,036*
	48 jam	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	
	72 jam	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$)

TABEL 5

Hasil Uji *Mann Whitney* pada Kelompok Suhu dan Periode Dekomposisi

Waktu	Kelompok	Suhu	
		28°C	39°C
24 jam	48 jam	0,023*	0,061
	72 jam	<0,001*	0,061
48 jam	72 jam	0,060	1,000

Keterangan : *Signifikan ($p < 0,05$)

makroskopis dan membentuk perubahan post mortem.⁹

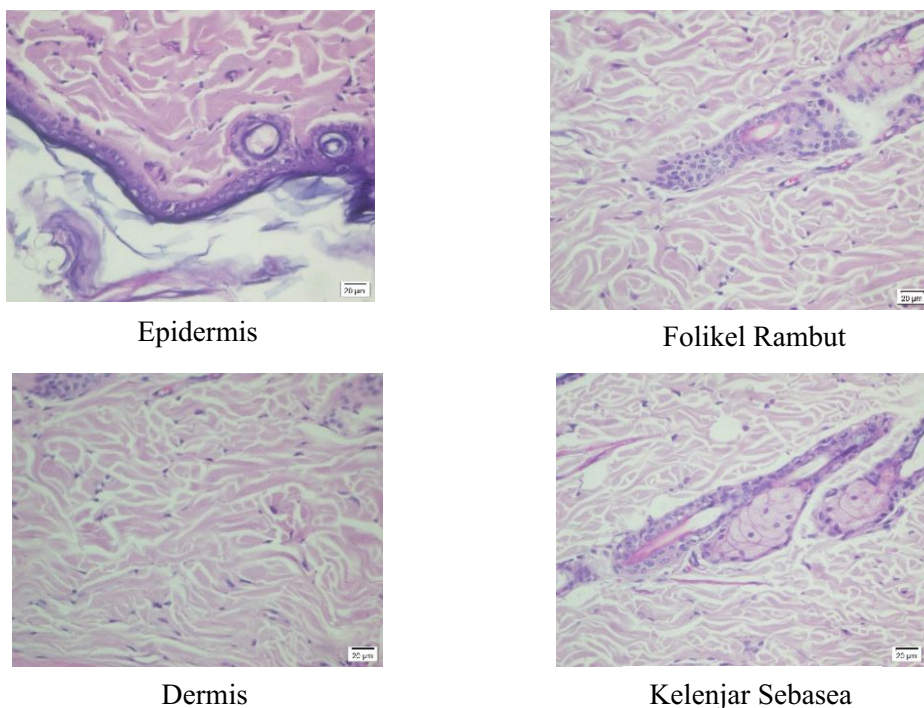
Secara umum, proses dekomposisi terjadi melalui dua mekanisme, yaitu autolisis dan pembusukan. Autolisis adalah proses penghancuran diri sel yang disebabkan oleh enzim hidrolitik yang awalnya terkandung di dalam sel. Autolisis biasanya dimulai pada sel, yang aktif secara metabolik atau mengandung banyak air, lisosom, dan enzim hidrolitik. Organ yang terlibat dalam produksi adenosin trifosfat (ATP) tinggi dan transportasi membran seperti hati dan otak juga lebih rentan terhadap reaksi autolisis dibandingkan dengan organ lain. Pada level ini, degradasi hanya dapat diamati pada level histologis.⁹⁻¹¹

Segera setelah sistem paru dan kardiovaskular berhenti, suplai oksigen ke sel berhenti dan terus menipisnya konsentrasi oksigen akan menyebabkan kondisi anaerobik di dalam tubuh. Untuk menjaga aktivitas metabolisme sel dasar, mekanisme anaerobik glikolisis berfungsi sebagai sumber energi alternatif dan menghasilkan produk limbah seperti karbondioksida dan laktat. PH sel turun sampai membran tidak dapat

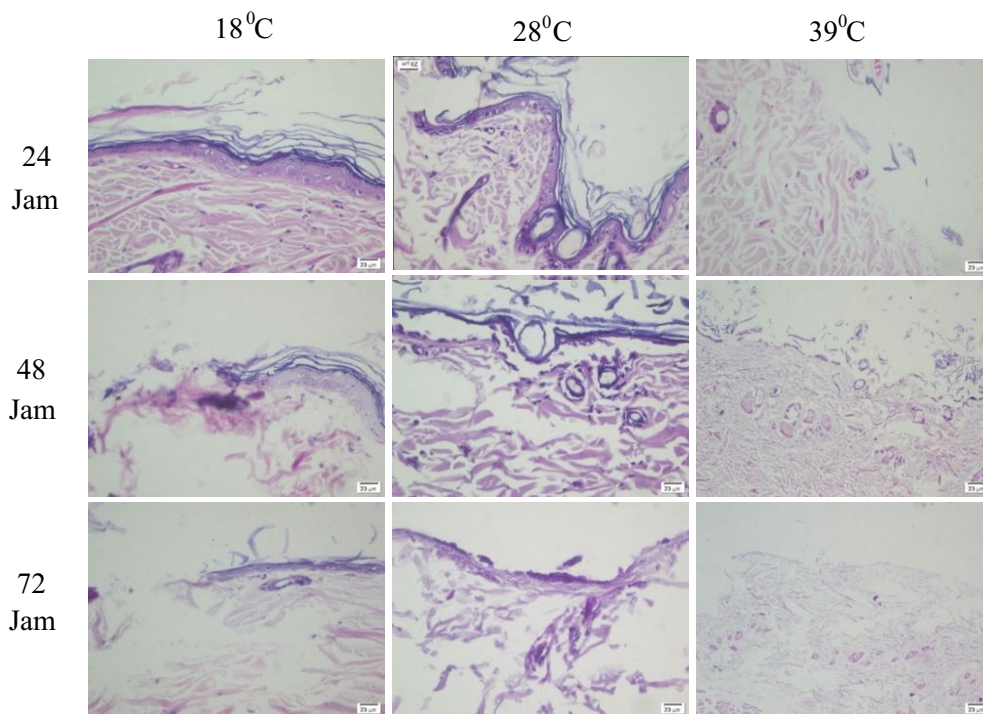
mempertahankan permeabilitas normalnya dan pecah disertai dengan pelepasan enzim hidrolitik. Enzim hidrolitik bebas akan mulai menyerang struktur seluler mana pun yang dalam kondisi hidup tidak dianggap sebagai substrat. Akibatnya, membran sel pecah dan sambungan seluler rusak, melepaskan konten seluler. Kandungan sel yang dilepaskan berfungsi sebagai sumber nutrisi dan energi untuk reaksi mikrobiologis selanjutnya dalam proses pembusukan.^{9,11}

Karena dimulainya glikogenolisis, asam laktat terakumulasi secara intra dan ekstraseluler, diikuti oleh asam fosfat dan lemak. Akibatnya, penurunan pH yang tajam dengan nilai terendah sekitar hari ke-2 setelah kematian dicatat di hati, otot dan otak. Di otot penulis lain telah menemukan penurunan pH yang signifikan setelah satu jam pertama. Namun pada kulit tidak dijelaskan kapan terjadi penurunan pH yang dapat mengaktifkan aktivitas enzim hidrolitik.¹²

Akibat kerusakan membran, lisosom melepaskan enzim hidrolitik, yang diaktivasi oleh nilai pH rendah dalam sitosol: asam fosfatase, asam ribonuklease, asam



Gambar 1. Gambaran histopatologi pada kelompok kontrol, tampak normal pada semua lapisan, pewarnaan HE, perbesaran 400x

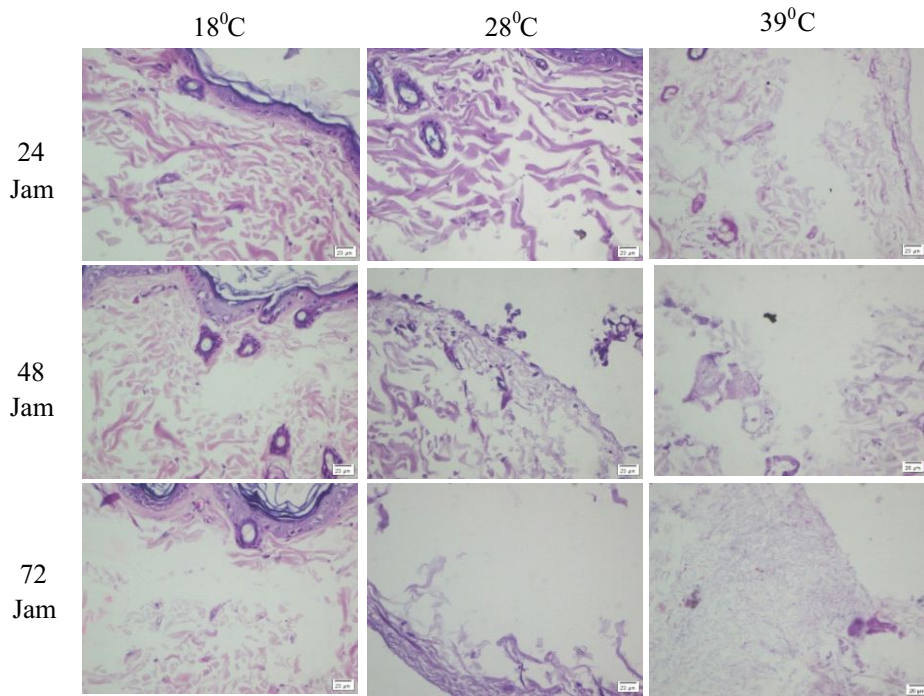


Gambar 2. Gambaran kerusakan epidermis pada periode dekomposisi dan suhu udara yang berbeda, pewarnaan HE, perbesaran 400x

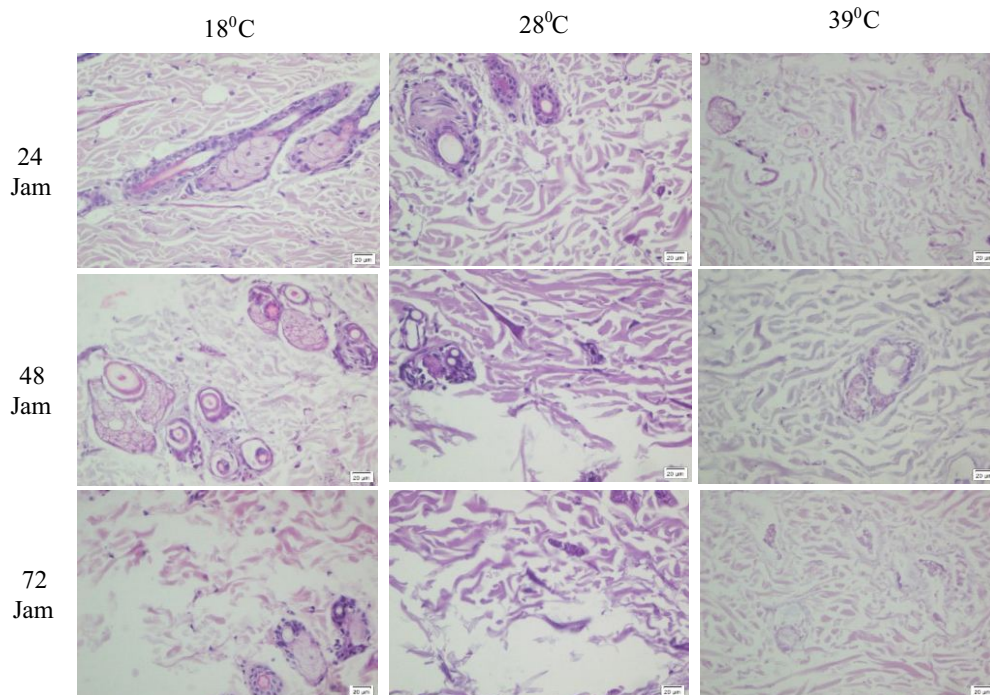
desoksiribonuklease, cathepsin, kolagenase, dan banyak enzim lainnya. Mereka memainkan peran yang menentukan dalam penghancuran struktur sel. Faktor penting dalam perkembangan perubahan autolitik

adalah lingkungan bagian dalam mayat pada saat kematian dan suhu sekitarnya.¹⁰

Sedangkan *putrefaction* adalah degradasi jaringan oleh aktivitas mikroorganisme, seperti bakteri, jamur dan



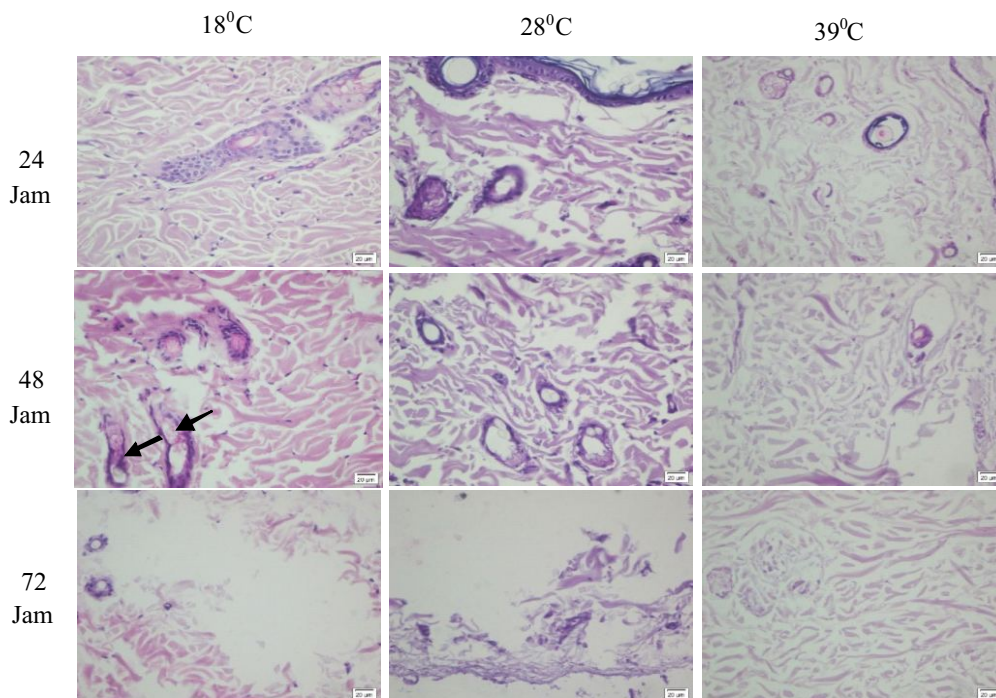
Gambar 3. Gambaran kerusakan dermis pada periode dekomposisi dan suhu udara yang berbeda, pewarnaan HE, perbesaran 400x



Gambar 4. Gambaran kerusakan kelenjar sebacea pada periode dekomposisi dan suhu udara yang berbeda, pewarnaan HE, perbesaran 400x

protozoa yang berasal dari biota normal dalam tubuh manusia terutama pada kulit, selaput lendir dan saluran cerna. Yang paling penting adalah streptokokus dan berbagai spesies Proteus, yang motilitas flagelannya memungkinkan bakteri ini menyebar dengan cepat ke

seluruh organisme. Proses pembusukan dapat dipercepat jika terdapat kondisi ante mortem tertentu pada jenazah, terutama sepsis (baik sistemik maupun terlokalisasi) yang akan meningkatkan jumlah bakteri pada jenazah bahkan sebelum invasi mikroorganisme



Gambar 5. Gambaran kerusakan folikel rambut pada periode dekomposisi dan suhu udara yang berbeda, pewarnaan HE, perbesaran 400x

lingkungan.^{9,10}

Tahap pembusukan yang terjadi dalam 72 jam pertama adalah fase *fresh* dan *bloating*. *Bloating* adalah distensi atau pembengkakan bagian tubuh akibat akumulasi produk dekomposisi (terutama gas) yang dihasilkan oleh mikroorganisme dalam pembusukan anaerobik pada setiap ruang yang memungkinkan secara anatomis dalam tubuh, termasuk organ dan jaringan lunak. *Bloating* biasanya dimulai dari perut kemudian perlahan meluas ke bagian tubuh lain, yang meliputi genital dan wajah dengan tonjolan mata dan lidah. Pada saat yang sama, enzim hidrolitik mencerna persimpangan antara dermis, menyebabkan lepuh muncul di kulit dan dalam beberapa kasus stratum korneum terlepas.⁹ Hal ini tentu memberikan gambaran perubahan secara mikroskopis pada kulit.

Suhu adalah salah satu variabel terpenting yang mempengaruhi proses dekomposisi yang secara signifikan meningkatkan atau menurunkan laju dekomposisi.¹³ Suhu dingin didefinisikan oleh Dix dan Graham (2016)¹⁴ antara 70–75°F / 21–23,9°C karena suhu ini berkurang dari suhu tubuh normal manusia yang hidup (98,6°F / 37°C). Biasanya, suhu antara 70°F (20°C) dan 100°F (37,8°C) (yaitu suhu hangat) mendorong tahap pembusukan dekomposisi. Setiap suhu di atas 100°F / 37,8°C dianggap "panas" karena kemungkinan serangga (belatung) bertahan hidup berkurang dan sisa-sisa menjadi mumi.^{13–16}

Suhu lingkungan memiliki pengaruh paling besar terhadap laju dekomposisi. Ketika suhu dingin atau

turun di bawah titik beku, proses dekomposisi menjadi sangat singkat. Temperatur dingin dapat mencegah terjadinya pembusukan, kecuali perubahan warna kulit dari warna aslinya menjadi oranye atau hitam. Temperatur ini juga menghambat keberadaan serangga dan menghasilkan pengawetan sisa-sisa yang lebih baik. Dalam lingkungan dingin yang konsisten, seperti Kutub Utara dan Antartika, mikroorganisme tetap ada selama ada sejumlah air cair yang mengelilingi tubuh, sehingga melanjutkan proses pembusukan.^{17,18} Di lingkungan yang lebih beriklim sedang (yaitu, dengan musim yang berbeda), mikroorganisme yang terpapar dingin kurang beradaptasi dengan dingin yang ekstrim (yaitu, suhu berkelanjutan di bawah titik beku) dan banyak spesies tidak dapat bertahan hidup.¹⁵

Temperatur yang lebih hangat (yaitu, antara 70°F/20°C dan 100°F/37,8°C) diketahui meningkatkan tingkat aktivitas bakteri dan serangga yang lebih besar, membantu dalam percepatan proses dekomposisi. Sementara peningkatan suhu cenderung mempercepat laju dekomposisi, jika suhu sangat tinggi (dipertahankan pada >100°F/>37,8°C) pertumbuhan dan replikasi bakteri dapat menjadi terhambat. Ketika suhu berfluktuasi antar musim, laju dekomposisi dapat melambat (suhu dingin) dan kemudian meningkat (suhu hangat) seiring berjalannya waktu, menyebabkan kesulitan dalam menentukan PMI.^{15,19} Kisaran suhu lingkungan optimal untuk pembusukan adalah antara 25–38°C. Dengan setiap kenaikan 10 derajat celcius, aktivitas kimianya berlipat ganda.²⁰

Penelitian Wei *et al* (2020)²¹ yang meneliti perubahan histologis pada sediaan kulit kadaver manusia. Pada penelitian ini, seluruh sediaan disimpan pada suhu 4–6°C. Pada penelitian ini, kerusakan pada dermis mulai tampak setelah 72 jam. Dermis mengalami degenerasi fokal yang makin lama menjadi difus, dan pada hari ke-20, semua sel epidermis pecah. Pada hari ke-24, dermis benar-benar terpisah dan epidermis menghilang pada 32 hari.²¹ Hal ini menunjukkan struktur kulit masih dapat dinilai pada hari ke-24, dimana hal ini merupakan pengaruh suhu yang rendah. Perubahan *post mortem* pada penelitian Wei *et al* ini umumnya konsisten dengan yang diamati oleh Kovarik dan Bardale, tetapi waktu kemunculannya relatif terlambat, dan laju perubahannya lebih lambat.^{6,22} Beberapa struktur kulit, folikel rambut, kelenjar sebaceous, dan kelenjar keringat masih bertahan sebagian setelah 2028 hari kematian yang dapat dikaitkan dengan suhu lingkungan yang lebih rendah (46°C) dari sampel kulit. Dengan demikian, pada suhu lingkungan tertentu, struktur tertentu dari kulit manusia masih dapat diidentifikasi untuk waktu yang lama setelah kematian, yang memiliki aplikasi potensial dalam identifikasi sumber fragmen jaringan biologis.²¹

Penelitian ini menunjukkan derajat kerusakan kulit berbanding lurus dengan peningkatan suhu udara dan periode dekomposisi. Semakin tinggi suhu udara maka kerusakan yang terjadi semakin berat. Pada suhu udara yang rendah kerusakan tetap terjadi dan semakin berat dengan bertambahnya periode dekomposisi. Suhu udara yang lebih tinggi berhubungan erat dengan laju pembusukan yang lebih cepat.²²

SIMPULAN

Suhu udara memiliki pengaruh pada gambaran kerusakan histopatologi kulit. Pada suhu udara 18°C kerusakan pada histologi kulit mulai tampak dari ringan hingga sedang pada semua periode dekomposisi, sedangkan pada suhu udara 28°C dan 39°C kerusakan yang terjadi sedang hingga berat.

Periode dekomposisi memiliki pengaruh terhadap gambaran kerusakan histopatologi kulit. Pada periode dekomposisi 24 jam kerusakan pada histopatologi kulit mulai tampak dari kerusakan ringan dan sedang, namun bertambah berat dengan peningkatan periode dekomposisi 48 dan 72 jam.

Hal ini menunjukkan peningkatan suhu udara dan periode dekomposisi berbanding lurus dengan gambaran kerusakan histopatologi kulit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Budiyo A, Widyatmaka W, Sudiono S. Ilmu Kedokteran Forensik. 1 ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997.
2. Dahlan S, Trisnadi S. Ilmu Kedokteran Forensik Pedoman Bagi

- Dokter dan Penegak Hukum. Semarang: Fakultas Kedokteran Unissula; 2019.
3. Zilg B, Bernard S, Alkass K, Berg S, Druid H. A new model for the estimation of time of death from vitreous potassium levels corrected for age and temperature. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2015; 254: 15866. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.07.020>
4. Kimura A, Ishida Y, Hayashi T, Nosaka M, Kondo T. Estimating time of death based on the biological clock. *Int J Legal Med*. 2011;125(3):385–91.
5. Schwarcz HP, Agur K, Jantz LM. A new method for determination of postmortem interval: Citrate content of bone. *J Forensic Sci*. 2010;55(6):1516–22.
6. Kovarik C, Stewart D, Cockerell C. Gross and histologic postmortem changes of the skin. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005;26(4):305–8.
7. Nallathambi R, Babu B, Vaswani V, Kumar B K. Postmortem changes in skin appendages-A histological study. *IP Int J Forensic Med Toxicol Sci*. 2020;4(4):130–6.
8. Knight B. The pathology of wounds. *Knight's Forensic Pathology*, 3Ed. London: CRC Press; 2004. 136–173 hal.
9. Hau TC, Hamzah NH, Lian H, Amir HS. Decomposition Process and Post Mortem Changes : Review (Proses Pereputan Decomposition Process and Post Mortem Changes : Review. *Sains Malaysiana*. 2014;43(12):1873–82.
10. Madea B, Kernbach G. Estimation Of The Time Since Death. 3 ed. Madea B, editor. New York: CRC Press; 2016. 153–212 hal.
11. Clark MA, Pless JE. Postmortem changes in soft tissues. *W D Haglund M H Sorg (Eds), Forensic Taphon postmortem fate Hum Remain*. 1997;
12. BONTE W, BLEIFUSS J, VOLCK J. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS IN POST-MORTEM PROTEIN DEGRADATION. Elsevier. 2000;
13. Woollen KC. Chilled to the Bone : An Analysis on the Effects of Cold Temperatures and Weather Conditions Altering the Decomposition Process in Pig (*Sus Scrofa*) Remains. 2019;
14. Dix J, Graham M. Time of Death, Decomposition, and Identification: Causes of Death. Florida: CRC; 2000.
15. Byers S. Introduction Of Forensic Anthropology. New York: Taylor & Francis Group CRC Press; 2017.
16. Iscan M., Steyn M. The human skeleton in forensic medicine. New York: Thomas Publisher; 2013.
17. Mann RW, Bass WM, Meadows L. Time since death and decomposition of the human body: variables and observations in case and experimental field studies. *J Forensic Sci*. 1990;35:103–11.
18. Haglund W. Forensic taphonomy: Postmortem fate of human remains. New York: CRC Press; 1997.
19. Vass AA. Beyond the grave-understanding human decomposition. *Microb Today*. 2001;28:190–3.
20. Shedje R, Krishan K, Warriar V, Kanchan T. Postmortem Changes [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 [dikutip 4 Maret 2021]. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969563>
21. Wei W, Michu Q, Wenjuan D, Jianrong W, Zhibing H, Ming Y, *et al*. Histological changes in human skin 32 days after death and the potential forensic significance. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76040-2>
22. Bardale R V., Tumram NK, Dixit PG, Deshmukh AY. Evaluation of histologic changes of the skin in postmortem period. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012;33(4):357–61.



Original Article

Effectivity of Exoskeleton Robot-Assisted Therapy on Improving Muscle Strength in Post-Stroke Patients

Aulia Salwa Alfaina¹, Rahmi Isma Asmara Putri², Hari Peni Julianti²,
Trianggoro Budisulistyo³, Rifky Ismail⁴

¹Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

⁴Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Diponegoro University

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.588>

Diajukan: May 18th, 2021
Diterima: September 2nd, 2021

Afiliasi Penulis:
Faculty of Medicine, Diponegoro University

Korespondensi Penulis:
Aulia Salwa Alfaina
Prof. H. Soedarto, S.H. Street, Tembalang,
Semarang, Central Java 50725,
Indonesia

E-mail:
auliasalwa254@gmail.com

Background : Upper limb weakness is the most disability caused by stroke. The availability of physiotherapists is still limited in Indonesia. The exoskeleton robot is a developing technology that involve in stroke rehabilitation therapy. The objectives of this study was to evaluate the effectiveness of exoskeleton robot-assisted therapy on improving muscle strength of patients after stroke.

Methods : An experimental study with two groups pre-test and post-test design carried out using consecutive sampling among stroke out patients at Diponegoro National Hospital (RSND) and William Booth Hospital (RSWB), Semarang. Patients in the robotic group (RG) (n=8) received 16 training sessions. Each session consists of 30 passive and ten active-weighted elbow flexion-extension with the exoskeleton robot. Meanwhile, the control group (CG) (n=8) received equivalent training of conventional therapy. The primary outcome of muscle strength was measured by Manual Muscle Testing (MMT) and handheld dynamometer. Pre and post-test MMT score data in each group were analyzed by Wilcoxon test, while handheld dynamometer score data were analyzed by paired t-test. Data between the two groups were analyzed by Mann-Whitney and unpaired t-tests.

Results : Significant improvements were shown for the MMT score (RG: $p=0.014$, CG: $p=0.034$). There were significant handheld dynamometer score improvements on muscle strength for elbow flexor and extensor in RG ($p = 0.008$ and $p = 0.005$ respectively) and in CG ($p=0.036$ and $p=0.008$ respectively). No significant difference in MMT and handheld dynamometer score between the two groups.

Conclusion : The exoskeleton robot-assisted therapy was as effective as conventional therapy for improving muscle strength in stroke patients.

Keywords : Exoskeleton robot, muscle strength, stroke

INTRODUCTION

Stroke is a syndrome that occurs suddenly due to the death of brain cells caused by reduced blood flow to the brain due to blockage or rupture of brain blood vessels.¹ Stroke prevalence in Indonesia increased from 7‰ in 2013 to 10.9 ‰ in 2018. Stroke has the highest mortality rate and the third leading cause of disability among the elderly after heart disease and diabetes mellitus in Indonesia.² Upper limb muscle weakness is the most common disability due to stroke.³ The elbow plays such a significant role in performing upper limb function.⁴ Muscle strength recovery carried out through rehabilitative intervention.⁵ However, the availability of physiotherapist is still limited in Indonesia.⁶ Exoskeleton robot device is one of the developing technology in stroke rehabilitation therapy. Robot-assisted therapy provides more effective motor function recovery compared to conventional.⁷ Indonesian Ministry of Health targeted the 80% usage of technology for non-communicable disease treatment as one of the nine global targets for non-communicable disease management in 2025.⁸

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of exoskeleton robot-assisted therapy on improving muscle strength of patients after stroke. This study hypothesized exoskeleton robot-assisted therapy has the same effectiveness with conventional therapy on improving muscle strength in post-stroke patients.

METHODS

This experimental study with two groups pre-test and post-test design was conducted in medical rehabilitation installation of RSND and RSWB from July to September 2020. The minimum sample needed is eight respondents each group according to a hypothesis test for the difference of means formula. Sixteen hemiparesis stroke patients selected through consecutive sampling and fulfilled the inclusion and exclusion criteria had been recruited as the study subjects. The inclusion criteria were 40–80 years old patients with ischemic or hemorrhagic stroke and a scale of 2–4 muscle strength based on Manual Muscle Testing (MMT). The subjects were excluded if they had cognitive impairment with a score of ≥ 23 on the Mini Mental State Examination (MMSE) or depression based on a score of ≥ 10 on Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). After the patients gave verbal and written consent to participate in this study, they were divided into two groups, eight patients from RSND were in the robotic group and eight patients from RSWB were in the control group.

The materials used in this study include: exoskeleton robot, handheld dynamometer, MMSE and PHQ-9 questionnaires, stationery, ½ kilogram load, data sheet form for research subjects and measurement results. The RG received exoskeleton robot-assisted therapy,

while the CG received conventional therapy. Both underwent the training for a total of 16 sessions, 2 session per week in eight weeks. A session of robotic training consists of 2 sets 3 rpm automatic mode, 1 set 4 rpm automatic mode, and 1 set of passive mode with 500 gram load with 10 repetitions per set. A session of conventional training consists of 3 sets of elbow flexion-extension passive movements and 1 set of elbow flexion-extension active movements with 500 gram load with 10 repetitions per set. All patients were evaluated at the beginning of the study and at the end of 16 sessions. The strength of elbow flexor and extensor muscles was measured by MMT and handheld dynamometer.

The intervention effects were assessed through statistical analysis by comparing the muscle strength improvement between RG and CG. Pre and post-test data of muscle strength based on MMT score in RG and CG were analyzed by Wilcoxon test due to the ordinal data scale in pair group. Meanwhile, pre and post-test data based on handheld dynamometer score in RG and CG were analyzed by paired t-test due to the numeric data scale with normal distributed data. Changes in the pre and post-test data for MMT score between the two groups were compared by Mann-Whitney test. Meanwhile, changes in handheld dynamometer score between the two groups were analyzed the independent t-test. The significance value is $p < 0.05$.

This research was approved by the Health Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine UNDIP and RSUP Dr.Kariadi Semarang No.79 / EC / KEPK / FK-UNDIP / V / 2020.

RESULTS

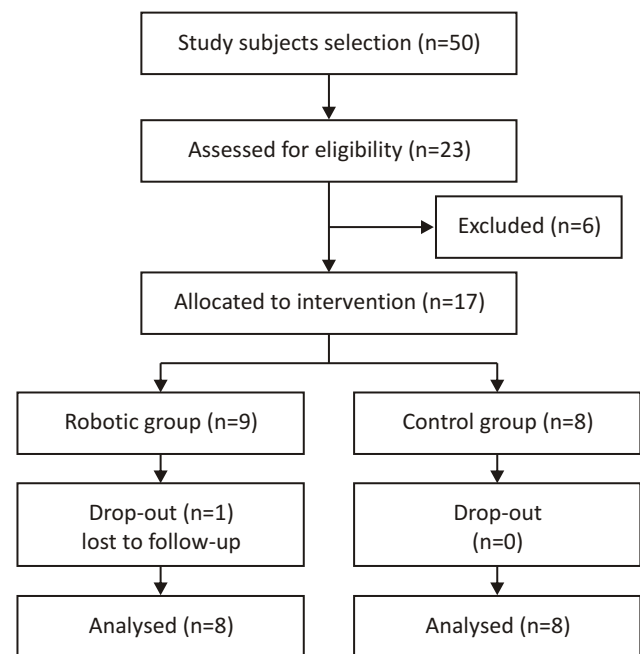


Figure 1. CONSORT flow diagram for each stage of study

TABLE 1
Demographic and clinical characteristics of study subjects

Characteristics		Robotic Group	Control Group		Comparison Analysis p
Stroke Type	Ischemic	7 (88%)	7 (88%)	14 (88%)	0.767 ^a
	Hemorrhagic	1 (12%)	1 (12%)	2 (12%)	
Hemiparetic Limb	Right-sided	7 (88%)	4 (50%)	11 (69%)	0.141 ^a
	Left-sided	1 (12%)	4 (50%)	5 (3%)	
Stroke Onset	Acute	0 (0%)	1 (12%)	1 (6%)	0.050 ^a
	Subacute	1 (12%)	5 (63%)	6 (38%)	
	Chronic	7 (88%)	2 (25%)	9 (56%)	
Gender	Male	4 (50%)	6 (75%)	10 (62%)	0.304 ^a
	Female	4 (50%)	2 (25%)	6 (38%)	
Age (year)	Mean	58	62.5	60	0.336 ^b
	Median	60 (44–70)	62 (52–78)	61.5 (44–78)	
Comorbidity	Hypertension	7 (88%)	7 (88%)	14 (88%)	0.767 ^a
	Diabetes Mellitus	2 (25%)	6 (75%)	8 (50%)	0.066 ^a
	Ischemic Heart Disease	0 (0%)	1 (13%)	1 (6%)	0.500 ^a
Recurrent Stroke		4 (50%)	3 (38%)	7 (44%)	0.744 ^b

^aFisher's Exact Test, ^bIndependent T-test

TABLE 2
The pre and post-test data in each group

Group	Muscle Measurement		Mean ± SD		p
			Pre-test	Post-test	
Robotic	MMT (grade)	Flexor	3.1 ± 0.76	3.9 ± 0.99	0.014 ^a
		Extensor	3.1 ± 0.76	3.9 ± 0.99	0.014 ^a
	Handheld Dynamometer (Kgf)	Flexor	3.0 ± 1.54	4.5 ± 2.32	0.008 ^b
		Extensor	3.1 ± 1.73	4.4 ± 2.33	0.005 ^b
Control	MMT (grade)	Flexor	3.4 ± 0.74	4.1 ± 0.99	0.034 ^a
		Extensor	3.4 ± 0.74	4.1 ± 0.99	0.034 ^a
	Handheld Dynamometer (Kgf)	Flexor	3.5 ± 1.85	4.6 ± 2.22	0,036 ^b
		Extensor	3.9 ± 1.89	4.6 ± 1.94	0,008 ^b

^aWilcoxon Test, ^bPaired T-test

Fifty hemiparesis stroke patients had screened for this study as potential participants based on physical therapy clinical records. Twenty three patients were match with the inclusion criteria and six patients were excluded due to the exclusion criteria. A total of 17 patients were eligible according to the inclusion and exclusion criteria.

Between July to September 2020, 16 patients completed 16 training sessions. One patient was dropped out because of a loss to follow-up so only 16 patients could be analyzed (Figure 1).

There were no significant differences of the demographic and clinical characteristics between robotic

TABLE 3
Outcome comparison between the two groups

Muscle Measurement		Group	Delta score Mean \pm SD	p
MMT (grade)	Flexor	Robotic	0.8 \pm 0.46	0.902 ^a
		Control	0.8 \pm 0.71	
	Extensor	Robotic	0.8 \pm 0.46	0.902 ^a
		Control	0.8 \pm 0.71	
Handheld Dynamometer	Flexor	Robotic	1.6 \pm 1.19	0.599 ^b
		Control	1.2 \pm 1.29	
	Extensor	Robotic	1.2 \pm 0.90	0.182 ^b
		Control	0.7 \pm 0.57	

^aMann-Whitney Test, ^bIndependent T-test

group and control group (Table 1). Both robotic and conventional training significantly improved elbow flexor and extensor muscles strength measured by MMT and handheld dynamometer score (Table 2). The difference of pre-post test score of the elbow flexor and extensor muscles strength in stroke patients after exoskeleton robot-assisted therapy was as the same as conventional training (Table 3).

DISCUSSION

In this study, there were no significant differences of the demographic and clinical characteristics between RG and CG. We only have 1 robot so far so we have difficulty in randomizing the subject. However, eight patients in CG were trained by the same physiotherapist to reduce the bias. We also measured muscle strength using two parameter which are MMT and handheld dynamometer. The handheld dynamometer gave quantitative muscle strength result as an objective measurement to reduce the examiner's subjectivity in MMT measurement. All measurement were conducted in three times then we calculated the average muscle strength in each measurement. The study data showed that 8 weeks of both robotic and conventional therapy significantly improved MMT and handheld dynamometer score for elbow flexor and extensor muscles strength. No significant differences of improvement found in MMT and handheld dynamometer score between the two groups.

Neuroplasticity theory explains how elbow flexor and extensor muscles strength increases after rehabilitation. When the motor cortex in lesion area is stimulated, a response of potential interactive between synaptic connection over the brain occurs. Paresis side movement training with an exoskeleton robot requires complex muscles coordination. Therefore, the motor re-

learning process, neural reconstruction, and re-innervation of denervated muscles occur. Motor training also prevents muscles atrophy.⁹⁻¹³ The more movement repetition, the more transfer of glucose transporter type 4 to sarcolemma so that the glucose uptake muscles increases. It increases muscles mass.¹⁴

In a recent study, Joo Hwan J *et al.* concluded that MMT score of elbow flexor and extensor muscles increased in both the robot-assisted and conventional groups.¹¹ This study synergistic with Jiyu Z *et al.* reported an increase of MMT score for anterior tibial muscle in stroke patients using either a lower limb exoskeleton robot or conventional therapy.¹³ Study by Michiel *et al.* showed no significant difference of walking speed in sub acute stroke patient received the combination of conventional and robot-assisted compared to conventional therapy only.¹⁴ Tijana J *et al.* demonstrated a significant reduction of motor deficit in robot-assisted compared to convention therapy. In this study, 13 stroke patients in the subacute phase followed robotic training five days per week for three weeks. The primary outcome had measured by Fugl-Meyer Assessment.¹⁵ High standard deviation, stroke onset and patients' nutritional status difference, comorbid factors, stroke recurrence, and social factors caused different results of these study.¹⁶⁻²⁰

Study Limitations

This study has several limitations. First, pandemic coronavirus disease caused decreasing number of stroke patients receiving therapy at RSND and RSWB. It makes the small sample size in this study. Second, the absence of randomization in this study. Third, the authors could not control influencing factors such as stroke onset, size of the lesion, location of blood vessels occlusion in the brain,

variations in daily activities, and differences in additional therapy.

CONCLUSION

The exoskeleton robot-assisted therapy was as effective as conventional therapy for improving muscle strength in stroke patients.

REFERENCES

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):634A-635A.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama riset kesehatan dasar (Riskesdas). Jakarta (Indonesia): Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. Available from: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/infoterkini/hasil-riskesdas-2018.pdf>
3. Whitehead S, Baalbergen E. Post-stroke rehabilitation. *South African Med J.* 2019;109(2):8-13.
4. Groot JH De, Angulo SM, Meskers CGM, Heijden-maessen HCM Van Der, Arendzen JHH. Clinical biomechanics reduced elbow mobility affects the flexion or extension domain in activities of daily living. *JCLB.* 2011;26(7):713-7.
5. Stiawan B, Effendy ADP, Zahra K, Azimi I. Rehabs (rehabilitasi pasca stroke) game rehabilitasi pasca stroke berbasis kinect untuk menguatkan memori gerak. *e-Proceeding Appl Sci.* 2018;4(2):699-707.
6. Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Rencana pengembangan tenaga kesehatan tahun 2011 - 2025. Jakarta (Indonesia): Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011. Available from: https://www.who.int/workforcealliance/countries/indonesia_hrhplan_2011_2025.pdf
7. Yang G, Deng J, Pang G, Zhang H, Li J, Deng B, *et al.* An IoT-enabled stroke rehabilitation system based on smart wearable armband and machine learning. *IEEE J Transl Eng Heal Med.* 2018;6.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kebijakan dan strategi pencegahan dan pengendalian stroke di Indonesia. Jakarta (Indonesia): Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. Available from: http://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/VHcrbkVobjRzUDN3UCs4eUJ0dVBndz09/2017/10/Kebijakan_dan_Strategi_Pencegahan_dan_Pengendalian_Stroke_di_Indonesia_dr_Lily_Sriwahyuni_Sulistiyowati_MM1.pdf
9. Ertl M, Meisinger C, Linseisen J, Baumeister S-E, Zickler P, Naumann M. Long-term outcomes in patients with stroke after in-hospital treatment - study protocol of the prospective stroke cohort augsburg (SCHANA study). *Medicina.* 2020;56(6):280.
10. Franceschini M, Mazzoleni S, Goffredo M, Pournajaf S, Galafate D, Criscuolo S, *et al.* Upper limb robot-assisted rehabilitation versus physical therapy on subacute stroke patients : a follow-up study. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;1-5.
11. Jung JH, Lee HJ, Cho DY, Lim J, Lee BS, Kwon SH, *et al.* Effects of combined upper limb robotic therapy in patients with tetraplegic spinal cord injury. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(4):445-57.
12. Zhang J, Wang T, Zhao Q, Liu S. Impacts of a lower limb exoskeleton robot on the muscle strength of tibialis anterior muscle in stroke patients. *E3S Web Conf.* 2020;185(03036):1-4.
13. Gambassi BB, Coelho-junior HJ, Schwingel PA, Jesus F De, Almeida F, Maria T, *et al.* Resistance training and stroke : a critical analysis of different training programs. *Stroke Res Treat.* 2017;1-11.
14. Nunen MPM van, Gerrits KHL, Konijnenbelt M, Janseen TWJ, Haan A De. Recovery of walking ability using a robotic device in subacute stroke patients : a randomized controlled study. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2014;1-8.
15. Tomic TJD, Savic AM, Vidakovic AS, Rodic SZ, Isakovic MS, Rodriguez-de-Pablo C, *et al.* ArmAssist robotic system versus matched conventional therapy for poststroke upper limb rehabilitation : a randomized clinical trial. *Biomed Res Int.* 2017;1-7.
16. Dehem S, Gilliaux M, Palumbo S, Frederick A, Detrembleur C, Lejeune T. Effectiveness of upper-limb robotic-assisted therapy in the early rehabilitation phase after stroke : A single-blind, randomised, controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62:313-20.
17. Fay DS, Gerow K. A biologist's guide to statistical thinking and analysis. *WormBook. Laramie (USA);* 2013. 1-54 p.
18. Simic-Panic D, Boskovic K, Milisevic M, Zikic TR, Bosnjak MC, Tomasevic-Todorovic S, *et al.* The impact of comorbidity on rehabilitation outcome after ischemic stroke. *Acta Clin Croat.* 2018;57:5-15.
19. Lathuiliere A, Mareschal J, Graf CE. How to prevent loss of muscle mass and strength. *Nutrients.* 2019;(881):1-11.
20. Przewoznik DA, Rajtar-zembaty A, Starowicz-filip A. The influence of cognitive, emotional and social factors on motivation for rehabilitation in patients after stroke The influence of cognitive, emotional and social factors on motivation for rehabilitation in patients after stroke. *Neuropsychiatr i Neuropsychol.* 2015;10(2):64-8.



Original Article

Asosisasi Varian Genetik *Angiotensin I Converting Enzyme* terhadap Karakteristik Faktor Risiko Aterosklerosis pada Penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Dodik Tugasworo Pramukarso, Herlina Suryawati, Soetedjo, Jimmy Eko Budi Hartono, Trianggoro Budisulistyo, Arinta Puspita Wati, Aditya Kurnianto, Patria Adri Wibhawa

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.565

Diajukan: 29 Juni 2021
Diterima: 02 September 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:
Dodik Tugasworo Pramukarso
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dodiktugasworo152314@gmail.com

Latar belakang : Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia. Terjadinya stroke iskemik ditengarai oleh faktor genetik, faktor lingkungan dan interaksi antar keduanya. Varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berhubungan dengan berbagai karakteristik faktor risiko terhadap kejadian stroke iskemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan mencari korelasinya terhadap faktor risiko pada penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Metode : Subyek penelitian adalah 72 penderita stroke iskemik yang berobat di klinik rawat jalan Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Januari – Desember 2013. Ekstraksi DNA subyek penelitian dilakukan di laboratorium *Center Of Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada Januari – Maret 2020. Amplifikasi dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan dengan menggunakan *Eppendorf thermocycler*. Analisis data menggunakan *SPSS for Windows* versi 25.

Hasil : 72 sampel yang dianalisis didapatkan varian genetik ACE II 39 (54,2%) sampel, varian genetik ACE DI 30 (41,7%) sampel, dan varian genetik ACE DD 3 (4,2%) sampel. Sedangkan hubungan antara varian genetik ACE terhadap berbagai karakteristik faktor risiko stroke iskemik yaitu usia, jenis kelamin, *Body Mass Index*, riwayat merokok, kadar trigliserida, kadar HDL, kadar LDL, obesitas dan hipertensi tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p>0,05$).

Simpulan : Terdapat tiga jenis varian genetik ACE, yaitu varian genetik ACE II, varian genetik ACE DI, dan varian genetik ACE DD. Di antara ketiga varian genetik tersebut, varian genetik ACE II merupakan varian terbanyak dan tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap berbagai karakteristik faktor risiko yang ditemukan pada penderita stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Kata kunci : ACE; *Angiotensin Converting Enzyme*; Stroke Iskemik

The Association Between Variants of Angiotensin I Converting Enzyme Gene with Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Ischemic Stroke at Dr. Kariadi Semarang

Abstract

Background : Stroke is the leading cause of death and disability in the world. The occurrence of ischemic stroke is indicated by genetic factors, environmental factors and the interaction between it. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) genetic variant is associated with various characteristics of risk factors for ischemic stroke. The objectives of this study was to identifying genetic variants of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) with the Polymerase Chain Reaction (PCR) method and to find it's correlation beetwen risk factor in patients with Ischemic Stroke at Dr. Kariadi Semarang.

Methods : The subjects of the study were 72 patients with ishcmic stroke who were treated at the polyclinic of the Neurology Department Dr. Kariadi Semarang in January – December 2013. DNA extraction of research subjects was carried out at the Laboratory of the Center of Biomedical Research, Faculty of Medicine, Diponegoro University from January to March 2020. Amplification using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method was carried out using an Eppendorf thermocycler. Data were analyzed with Statistical Product and Servise Solution (SPSS) for Windows Version 25.

Results : 72 samples analyzed obtained genetic variants of ACE II 39 (54.2%) samples, genetic variants of ACE DI 30 samples (41.7%), and genetic variants of ACE DD 3 (4.2%) samples. Meanwhile, there was no significant relationship ($p>0,05$) between genetic variants of ACE and the characteristics of risk factors for ischemic stroke, namely age, gender, Body Mass Index, smoking history, triglyceride levels, HDL levels, LDL levels, obesity and hypertension.

Conclusion : There are three types of ACE genetic variants, including the ACE II genetic variant, the ACE DI genetic variant, and the ACE DD genetic variant. Among the three genetic variants, ACE II genetic variant is the most common variant and there is no significant relationship to the various risk factor characteristics found in ischemic stroke patients at Dr. Kariadi General Hospital Semarang.

Keywords : ACE; Angiotensin Converting Enzyme; ischemic stroke

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia.^{1,2} Data tahun 2013 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 25,7 juta kasus stroke di dunia, dimana kurang lebih 80% kasus stroke merupakan stroke iskemik. Stroke iskemik merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik yang kuat.^{2,3} Stroke iskemik dipengaruhi oleh faktor genetik, faktor lingkungan dan interaksi keduanya.¹ Saat ini Indonesia merupakan negara dengan angka kejadian stroke tertinggi di Asia yang disebabkan oleh berbagai macam faktor risiko. Badan kesehatan dunia (WHO) melaporkan kontirbusi faktor risiko terbesar adalah hipertensi sebanyak 61,9% di seluruh dunia. Sistem renin-angiotensin (RAS) adalah mekanisme pensinyalan hormonal yang terlibat dalam aterosklerosis dan regulasi tekanan darah.³ *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), merupakan enzim kunci dalam sistem RAS yang mengkatalisis konversi angiotensin I tidak aktif menjadi angiotensin II aktif, dimana memainkan peran penting dalam remodeling vaskular, aterosklerosis, dan stroke iskemik.⁴⁻⁶ Dengan demikian, eksplorasi terhadap konsep penanganan pasien dengan hipertensi adalah esensial.

Rigat dan kawan-kawan melaporkan pertama kalinya pada tahun 1990 terdapat tiga varian genetik ACE yaitu delesi homozigot (DD) dan insersi (II), dan juga heterozigot (DI).⁷ Terdapat banyak studi yang menyatakan terdapat hubungan signifikan antara

genetik ACE terhadap berbagai macam faktor risiko stroke seperti hipertensi dan aterosklerosis namun studi genetik ini di Indonesia masih jarang.⁸⁻¹¹ Menyikapi hal ini, sangat diperlukan adanya studi yang meneliti hubungan antara varian genetik ACE terhadap stroke iskemik dengan faktor faktor risiko terkait. Studi ini dilakukan untuk mengetahui asosiasi antara varian genetik ACE terhadap faktor faktor risiko stroke iskemik kemudian menyediakan prinsip teoritis dan juga masukan terhadap klinisi mengenai konsep genetika yang terhubung dengan faktor risiko stroke iskemik.

Tujuan

Mengidentifikasi varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan mencari korelasinya terhadap faktor risiko pada penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan desain studi retrospektif. Sampel pada penelitian ini adalah materi *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) 72 subyek penelitian dari Dr. dr. Dodik Tugasworo, SpS(K) di klinik rawat jalan Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Bulan Januari – Desember 2013 dengan judul “Pengaruh Faktor Risiko terhadap Progresivitas Aterosklerosis Penderita Pasca Stroke Non Hemoragik”. Subyek penelitian

memiliki kriteria inklusi antara lain pasien stroke iskemik akut pertama kali, onset 48 jam yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan CT Scan kepala tanpa kontras dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Kriteria Eksklusi subyek penelitian ini antara lain pasien dengan stroke perdarahan, dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala non kontras, pasien dengan penyakit sistemik berat, antara lain : *Chronic Kidney Disease*, dibuktikan dengan pengukuran *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan pemeriksaan ureum, kreatinin, penyakit hepar kronis, dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium fungsi hepar (seperti : SGOT, SGPT, Gamma GT, Alkali Fosfatase), keganasan, dibuktikan dengan anamnesis lengkap tentang riwayat keganasan pada pasien dan keluarga serta pemeriksaan fisik, *Congestive Heart Failure*, dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan elektrokardiografi, pasien stroke iskemik akut yang meninggal atau pulang sebelum hari onset ke-7, pasien stroke iskemik akut yang meninggal sebelum hari onset ke-14, pasien meninggal dunia, pasien mengundurkan diri. Adapun variabel-variabel faktor risiko yang dikumpulkan adalah usia, jenis kelamin, *Body Mass Index* (BMI), riwayat merokok, diabetes melitus, kadar trigliserida, kadar *high density lipoprotein* (HDL), kadar *low density lipoprotein* (LDL), status obesitas, status hipertensi dan varian genetik ACE. Rekrutmen subjek penelitian ini telah dilaksanakan sejak Januari 2012 sampai dengan Desember 2013. Pada tahap awal didapatkan 231 penderita stroke iskemik yang berobat di Poliklinik neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dapat dijadikan subjek penelitian. Pada periode kohort yang pertama dari 231 subjek didapatkan 155 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada perjalanan penelitian selama 12 bulan terdapat 83 subjek penelitian *loss of follow up* sehingga tersisa 72 subjek penelitian.

Analisis varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dilakukan pada Januari - Maret 2020 di Laboratorium *Center of Biomedical Research* (CEBIOR). Amplifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan dengan menggunakan sepasang primer oligonukleotida sense 5' CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT 3' dan primer antisense 5' GATGGTGGCCATCACATTCGTCAGAT - 3', oleh Rigat dan kawan-kawan⁷ dengan modifikasi. *Template DNA* sampel penelitian sebelumnya yang tersimpan di Lab CEBIOR FK UNDIP dilakukan amplifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* yang mengandung 2 μ L *genomic DNA*, ditambah *go taq green* 10 μ L kemudian ditambah air destilasi sebanyak 8 μ L dalam volume final 20 μ L. Amplifikasi dilakukan dengan denaturasi pada suhu 94°C dalam 1 menit, *annealing* (*attachement pada nukleotida primer*) pada suhu 58°C selama 1 menit, dan *extension* (elongasi DNA) pada suhu 72°C selama 2 menit dan di putar 30 kali lalu diikuti *final extension* pada suhu 72°C selama 2 menit. Hasil PCR ini dipisahkan dengan elektroforesis yang menggunakan gel

agarosa 2%, lalu divisualisasikan dengan sinar Ultraviolet dan didokumentasikan menggunakan *geldoc* (*Biorad, USA*). Untuk genetik normal (*wild type*) memiliki *genotype* (II) adalah produk PCR pada 490 bp. Subjek homozigot *genotype* DD pada 190 bp dan heterozigot *genotype* DI pada dan fragmen 190 dan 490 bp.

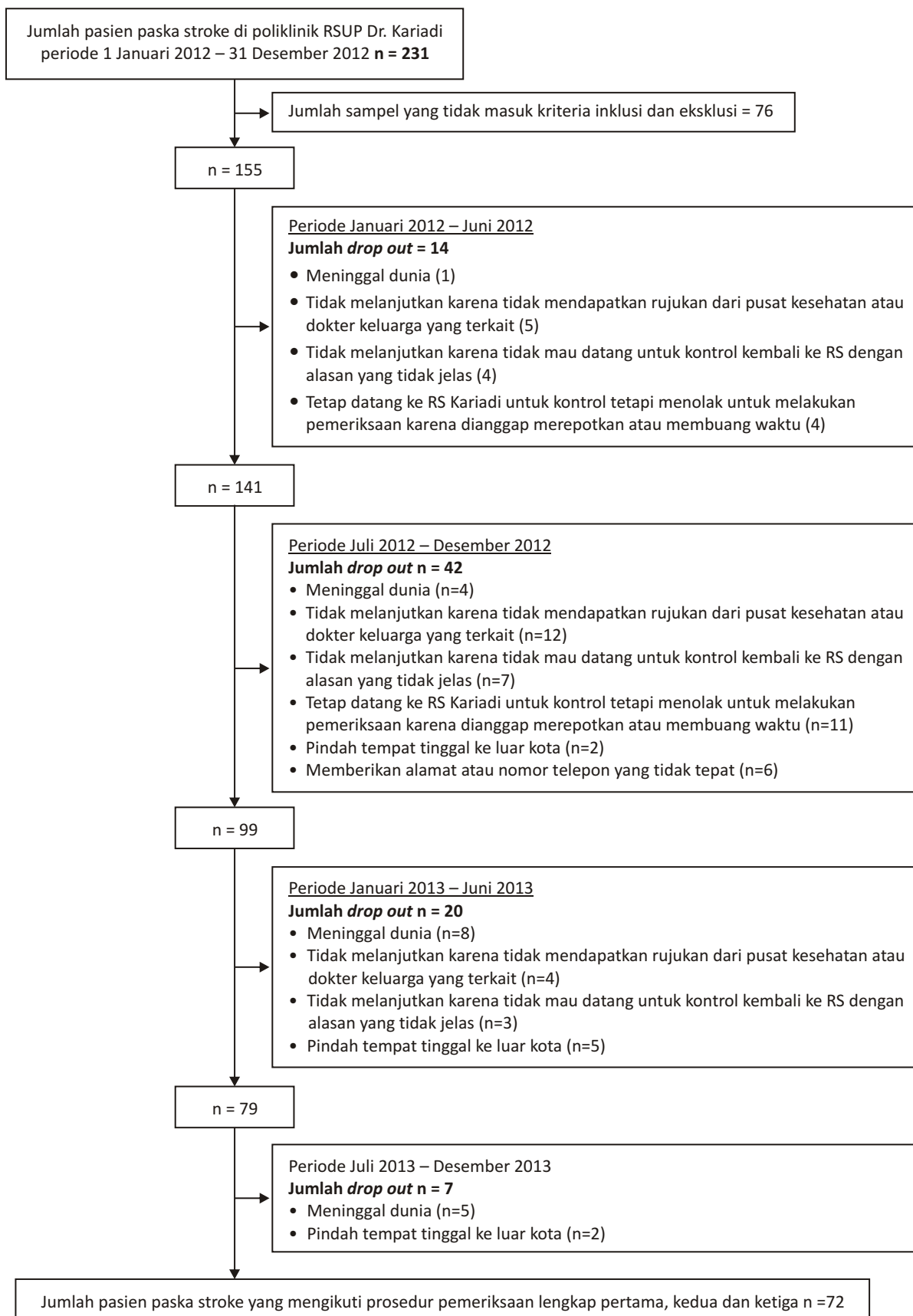
Sebelum dilakukan analisa data terlebih dahulu diperiksa kelengkapan datanya, diberi kode (*coding*), ditabulasi dan *entry* ke dalam komputer. Data diolah dengan program *SPSS for Windows* versi 25. Analisis data dilakukan tahapan statistik deskriptif yaitu untuk menentukan karakteristik dasar subyek penelitian. Hasil disajikan dalam bentuk tabel. Variabel dengan jenis data kategorik (nomial dan ordinal) dilakukan analisis univariat untuk mendapatkan proporsi dan persentase. Kemudian dilanjutkan dengan uji bivariat untuk mengetahui pengaruhnya. Data numerik akan ditampilkan dalam rerata \pm SD kemudian dilakukan uji ANOVA dilanjutkan dengan *independent t-test*. Apabila syarat parametrik tidak terpenuhi maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Hasil analisis dinyatakan bermakna bila didapatkan $p < 0,05$. Pada penelitian sebelumnya sudah mendapat *ethical clearance* dari komite etik RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor 377/EC/FK/RSDK/2012. Subek penelitian telah menandatangani lembar persetujuan.

HASIL

Pada periode kohort yang pertama dari 231 subjek didapatkan 155 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada perjalanan penelitian selama 12 bulan terdapat 83 subjek penelitian *loss of follow up* sehingga tersisa 72 subjek penelitian, dimana *loss of follow up* subjek penelitian disebabkan karena meninggal dunia, tidak melanjutkan pemeriksaan, dan tidak mendapatkan rujukan serta pindah tempat tinggal (gambar 1). Karakteristik subjek penelitian didapatkan rerata usia subjek adalah $61,64 \pm 7,99$ tahun, sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki (59,1%). Rerata BMI subjek penelitian adalah normal, yaitu $22,27 \pm 2,13$ kg/m². Varian gen ACE terbanyak yang ditemukan pada sampel adalah varian II sebanyak 54,2%. Faktor risiko yang paling banyak dijumpai pada subjek penelitian adalah riwayat merokok (43,1%) (tabel 1).

Sedangkan hubungan antara varian genetik ACE terhadap berbagai karakteristik faktor risiko stroke iskemik yaitu usia, jenis kelamin, *Body Mass Index*, riwayat merokok, kadar trigliserida, kadar HDL, kadar LDL, obesitas dan hipertensi tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) ditunjukkan dalam tabel 2.

Untuk genetik normal (*wild type*) memiliki *genotype* (II) adalah produk PCR pada 490 bp. Subjek homozigot *genotype* DD pada 190 bp dan heterozigot *genotype* DI pada dan fragmen 190 dan 490 bp. Pada



Gambar 1. Tahapan pengambilan subyek penelitian

TABEL 1
Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel (n= 72)	F	%	Mean ± SD
Usia	1 – 60	30	61,64 ± 7,99
	>60	42	
Jenis Kelamin	Laki-Laki	43	59,7
	Perempuan	29	
BMI (kg/m ²)			22,27 ± 2,13
Riwayat Merokok	Merokok	31	43,1
	Tidak Merokok	41	
Diabetes Melitus	Ya	12	16,7
	Tidak	60	
Trigliserida	Tinggi	14	19,4
	Rendah	58	
HDL	Tinggi	11	15,3
	Rendah	61	
LDL	Tinggi	20	27,8
	Rendah	52	
Hipertensi	Ya	37	51,4
	Tidak	35	
Varian Genetik ACE	II	39	54,2
	DI	30	
	DD	3	

gambar 2 menunjukkan hasil PCR genetik ACE pada subyek penelitian.

PEMBAHASAN

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah *monomeric bivalent dipeptidyl Zinc Metallopeptidase Ectoenzyme* dengan berat molekul 170 kDa yang memiliki dua sisi katalitik. Kepustakaan lain menyebutkan ACE adalah suatu karboksipeptidase dengan nomor EC 3.4.15.1 terkenal juga dengan nama petidil dipeptidase A atau kinase II yang mengkatalis konversi dikapeptida angiotensin I menjadi oktapeptida angiotensin II, yang banyak didapatkan pada sel-sel endotel.⁸ ACE sudah lama dikenal sebagai bagian kunci pada sistem renin angiotensin yang penting pada pengaturan tekanan darah. Secara umum peran ACE dalam mengatur tekanan darah yang memicu terjadinya hipertensi, dapat terjadi melalui dua jalur. Sistem yang pertama yaitu dimana ACE membantu proses perubahan angiotensin

I menjadi angiotensin II yang berperan sebagai vasokonstriktor. Sedangkan jalur kedua adalah ACE pada sistem kinin - kalikrein mengkonversi bradikinin yang merupakan vasodilator menjadi peptida inaktif dengan memotong C terminal dipeptide phenyl-alanyl-arginine.

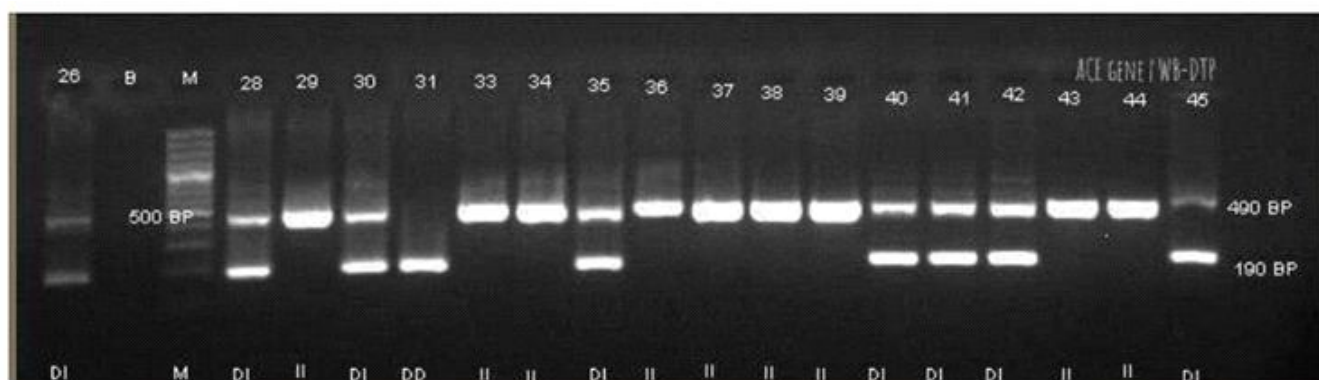
Moorothy dan kawan-kawan menunjukkan bahwa faktor genetik mungkin berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular.⁵ ACE mengubah angiotensin menjadi oktapeptida aktif, yang disebut angiotensin II, yang merupakan komponen aktif utama dalam RAS dan telah dikenal sebagai faktor aterogenik. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa polimorfisme ACE I / D dapat menjadi faktor risiko untuk CAD, MI, dan kardiomiopati.^{9,10}

Hubungan antara genotipe DD dan telah diteliti dalam beberapa penelitian. Telah ditemukan bahwa genotipe DD merupakan faktor risiko untuk perkembangan aterosklerosis pada arteri karotis pada populasi India di Cina, Australia, dan Asia. Selain itu, alel

TABEL 2
Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Varian Genetik Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Variabel (n=72)	Varian gen ACE			p
	II	DI	DD	
Varian gen ACE (%)	54,2	41,7	4,2	
Usia (tahun)	63,15 ± 8,77	60,43 ± 6,68	54,00 ± 2,00	0,088 ^α
Jenis Kelamin, laki-laki (%)	40,3	18,1	1,4	0,021 ^γ
BMI (kg/m ²)	22,29 ± 2,35	22,22 ± 1,93	22,60 ± 1,51	0,096 ^α
Riwayat Merokok (%)	29,2	11,1	2,8	0,054 ^γ
Diabetes Melitus (%)	8,3	8,3	0,0	0,642 ^γ
Trigliserida, tinggi (%)	12,5%	5,6%	1,4%	0,493 ^γ
HDL, rendah (%)	48,6%	31,9%	4,2%	0,246 ^γ
LDL, tinggi (%)	13,9	11,1	2,8	0,306 ^γ
Obesitas (%)	9,7	4,2	0	0,496 ^γ
Hipertensi (%)	26,4	23,6	1,4	0,658 ^γ

^αUji One Way Anova, ^βUji Kruskal Wallis, ^γUji Chi Square



Gambar 2. Analisis Varian Genetik Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

D memiliki peran dalam kejadian CAD dengan meningkatkan kadar ACE pada beberapa populasi.⁹⁻¹²

Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya tidak menemukan hubungan antara polimorfisme ACE I / D dengan kejadian CAD. Studi yang dilakukan Benion dan kawan - kawan menunjukkan bahwa polimorfisme ACE I / D tidak dapat berperan dalam terjadinya CAD pada populasi Kaukasia dan Eropa.¹³

Enzim ACE berperan penting dalam RAS dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II telah terbukti memiliki sifat aterogenik. Peningkatan aktivitas enzim ACE dapat berkontribusi pada peningkatan risiko penyakit dengan meningkatkan produksi angiotensin II. Oleh karena itu, tingkat aktivitas ACE yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor genetik, dapat dianggap sebagai risiko

penyakit. Banyak penelitian telah menunjukkan hubungan antara kadar serum ACE dan polimorfisme ACE I / D pada populasi yang berbeda.¹⁴⁻¹⁶

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pena dan kawan-kawan, tekanan darah, riwayat merokok, diabetes melitus, dan kolesterol adalah faktor yang berpengaruh terhadap kejadian stoke iskemik.¹⁵ Sesuai dengan hasil penelitian ini, faktor risiko terbanyak adalah hipertensi sebesar 51,4%. Pada penelitian ini hubungan antara varian gen ACE dengan riwayat hipertensi menggunakan Uji *Pearson Chi Square* tidak terbukti secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Pall dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa varian gen ACE tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi di Hungaria.¹⁷ Studi oleh Zawilla dan kawan-kawan menyebutkan bahwa terdapat hubungan

antara varian gen ACE dengan kejadian hipertensi yang dipapar oleh suara bising.¹⁸ Hasil dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa varian gen DD memiliki risiko hipertensi akibat suara bising. ACE merupakan senyawa yang berperan terhadap konversi angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga berperan terhadap kendali tekanan darah sistemik. Penelitian yang dilakukan oleh Mekki dan kawan-kawan pada populasi Sudan menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara variasi gen ACE dengan kejadian diabetes melitus, trombotik, penyakit kardiovaskuler, dan merokok.¹⁹ Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian ini didapatkan bahwa varian gen ACE tidak berhubungan secara statistik dengan usia, merokok, diabetes melitus, Dislipidemia dan obesitas ($p > 0,05$). Penelitian ini memiliki keterbatasan antara lain tidak melihat pajanan obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien terhadap faktor risiko stroke, peneliti tidak melihat pola asupan makanan yang dikonsumsi subjek selama proses pengambilan data yang dapat mempengaruhi kadar LDL, maupun tingkat BMI subjek penelitian, dan kemungkinan kurangnya jumlah sampel penelitian.

SIMPULAN

Terdapat tiga varian genetik ACE dalam penelitian ini, yaitu varian II, DI, dan DD. Varian gen ACE II merupakan varian genetik terbanyak. Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara karakteristik faktor risiko stroke iskemik terhadap varian genetik ACE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhong L-L, Ding L-S, He W, Tian X-Y, Cao H, Song Y-Q, et al. Systolic hypertension related single nucleotide polymorphism is associated with susceptibility of ischemic stroke. *European Rev for Med and Pharm Sci*. 2017; 21: 2901-6
2. Rasyid A, Hidayat R, Harris S, Kurniawan M, Mesiano T. Stroke iskemik. In Buku ajar neurologi. Tangerang: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017. p. 452-75.
3. Wang X, Cheng S, Brophy VH, Erlich HA, Mannhalter C, Berger K, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphism and ischemic stroke in six study populations: association of lymphotoxin-alpha in non-hypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3): 683-95
4. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Lee W, Zhang L, Yu H, et al. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest*. 1994;94(3): 978-84.
5. Moorthy N, Ramegowda K.S, Jain S, Bharath G, Sinha A, Nanjappa M.C, et al. Role of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE activity in predicting outcome after myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100701
6. Raynolds M.V, Bristow M.R, Bush E.W, Abraham W.T, Lowes B.D, Zisman L.S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993;342 (8879): 1073-5.
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4): 1343-6
8. Yulan Zhao, Chunlian Xu. Structure and function of angiotensin converting enzyme and its inhibitors. *Chin J Biotech*. 2008; 24(2):171-6
9. Islam M.S, Lehtimaki T, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Kainulainen K, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes and their associations with blood pressure and carotid artery intima media thickness among healthy Finnish young adults □ The Cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis*. 2006; 188(2): 316-22
10. Kogawa K, Nishizawa Y, Hosoi M, Kawagishi T, Maekawa K, Shoji T, et al. Effect of polymorphism of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes on arterial wall thickness. *Diabetes*. 1997; 46(4): 682-7
11. Purnamasari D, Widjojo BD, Antono D, Syampurnawati M. ACE gene polymorphism and atherosclerotic lesion of carotid artery among offsprings of type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. 2012; 44(2): 128-34
12. Hong S.H, Park H.M, Ahn J.Y, Kim O.J, Hwang T.S et al. ACE I/D Polymorphism In Korean Patients With Ischemic Stroke And Silent Brain Infarction. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117(4) : 244-9
13. Douglas M.B, Christian A.R, Emily A.H, Robert W.R, Colin S, Michael F.W. Serum activity of angiotensin converting enzyme 2 is decreased in patients with acute ischemic stroke. *J Of Renin - Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016 ; 1-7
14. Bennion D.M, Haltigan E.A, Irwin A.J, Donnangelo L.L, Regenhardt R.W, Pioquinto D.J, et al. Activation of the neuroprotective angiotensin - converting enzyme 2 in rat ischemic stroke. *Hypertension*. 2015; 66(1) : 141-8
15. Pena - Silva R.A, Heistad D.D. Stages In Discovery : Angiotensin - Converting Enzyme Type 2 And Stroke. *Hypertension*. 2015; 66(1) : 15-6
16. Jiang F, Yag J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin - Converting Enzyme 2 and angiotensin novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(7) : 413-26
17. Pall D, Szanto I, Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension : the antihypertensive efficacy of treatment with Perindopril, amlodipine, and indamine SR. *Clin Drug Invest*. 2002; 34(10) : 701-8
18. Zawilla N, Shaker D, Abdelaal A, Aref W. Angiotensin Converting Enzyme gene polymorphisms and hypertension in occupational noise exposure in egypt. *Int J Occup environ Health*. 2014; 20(3): 194-203
19. Mekki L.B, Ali E.W. Genotype distribution of angiotensin converting enzyme insertion / deletion polymorphism in sudanese patient with ischemic stroke. *Int J of adv Pharm Bio Chem*. 2015; 4(1):1-5



Original Article

Aspirasi Trombus Mengurangi Tingkat Trombus pada Pasien Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segmen ST yang dilakukan Intervensi Koroner Perkutan Primer

Liborius Vendwi Bramantyo, Udin Bahrudin, Pipin Ardhianto,
Susi Herminingsih, Ilham Uddin, Sodiqur Rifqi

Bagian Jantung Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.583>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 03 September 2021

Afiliasi Penulis:
Bagian Jantung Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro -
RSUP Dr. Kariadi Semarang

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

E-mail:
bahrudin00@lecturer.undip.ac.id

Latar belakang : Embolisasi distal koroner berkontribusi terhadap tingginya kejadian kardiovaskular mayor (KKVM) pasca intervensi koroner perkutan primer (IKPP). Aspirasi trombus (AT) manual berpotensi mengurangi embolisasi distal dan memperbaiki perfusi mikrovaskular pada pasien sindroma koroner akut dengan elevasi segmen ST (SKA-EST), terutama pasien dengan beban trombus tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aspirasi trombus selektif terhadap skor TIMI trombus dan luaran klinis pasca IKPP.

Metode : Penelitian retrospektif pada pasien SKA-EST dengan onset ≤ 12 jam dan skor trombus TIMI awal ≥ 3 yang menjalani IKPP dengan aspirasi trombus selektif di RSUP Dr. Kariadi periode Januari 2018 sampai Desember 2019. Luaran klinis yang diobservasi adalah KKVM selama rawat inap yang terdiri dari mortalitas, syok kardiogenik, edema paru akut, aritmia, revaskularisasi ulang, dan stroke.

Hasil : Sejumlah 100 pasien memenuhi kriteria, terdiri dari 50 pasien kelompok AT dan 50 pasien kelompok non-AT. Rerata skor trombus TIMI awal kelompok AT dan non-AT, masing-masing 4,76 dan 3,8 ($p < 0,001$). Kelompok AT mengalami penurunan skor trombus TIMI lebih baik dibanding non-AT (4,72 vs. 3,8, $p < 0,001$). Terdapat 8 (16%) pasien kelompok AT dan 11 (22%) pasien non-AT yang mengalami KKVM pasca IKPP (RR 1,08, IK 95% 0,89-1.30, $p = 0,44$).

Simpulan : Aspirasi trombus selektif dapat mengurangi tingkat beban trombus pada pasien SKA-EST yang dilakukan IKPP. Kejadian kardiovaskular mayor selama rawat inap pasca IKPP pada pasien dengan skor trombus TIMI di atas 4 yang dilakukan TA setara dengan yang memiliki skor trombus TIMI kurang dari 4 tanpa aspirasi trombus.

Kata kunci : Aspirasi trombus selektif, intervensi koroner perkutan primer, kejadian kardiovaskular mayor, sindroma koroner akut dengan elevasi segmen ST, embolisasi distal.

Selective Thrombus Aspiration Reduces Thrombus Burden in Patients with ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention

Abstract

Background : Coronary distal embolization contributes to higher incidence of in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) after primary percutaneous coronary intervention (PCI). Manual thrombus aspiration (TA) may reduce distal embolization and improve microvascular perfusion in ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) patients, especially in patients with high thrombus burden. The objectives of this study was to know effect of TA on the level of TIMI thrombus and clinical outcomes after primary PCI.

Methods : This was a retrospective study in the STE-ACS patients within 12 hours onset and initial TIMI Thrombus grade ≥ 3 underwent primary PCI and selective TA at the Dr. Kariadi General Hospital from January 2018 to December 2019. The observed clinical outcome was in-hospital MACE, consisted of mortality, cardiogenic shock, acute lung oedema, arrhythmia, urgent revascularization, and stroke.

Results : A total of 100 patients were recruited in this study, consisted of 50 patients in the TA group and 50 patients in the non-TA group. Means of the initial TIMI thrombus grade were 4,76 and 3,8 in TA and non-TA groups, respectively ($p < 0,001$). TA group achieved a better reduction of TIMI thrombus than that of the non-TA group (4.72 vs.3.8, $p < 0.001$). There were 8 (16%) and 11 (22%) patients in TA and in non-TA group, respectively, who experienced in-hospital MACE (RR 1,08, 95% CI 0,89-1.30, $p = 0.44$).

Conclusion : Selective TA may reduce thrombus burden in patients with STE-ACS underwent primary PCI. In-hospital MACE post primary PCI in patients with TIMI thrombus score > 4 who underwent TA was equal to that of with TIMI thrombus score < 4 who did not undergo TA.

Keywords : Selective thrombus aspiration, primary percutaneous coronary intervention, major adverse cardiovascular events, ST segment elevation acute coronary syndrome, distal embolization.

PENDAHULUAN

Terapi reperfusi merupakan terapi pilihan pada pasien sindroma koroner akut dengan elevasi segmen ST (SKA-EST), dimana revaskularisasi dengan intervensi koroner perkutan primer (IKPP) masih menjadi pilihan yang lebih baik dibandingkan terapi fibrinolitik.¹ Terdapat satu keterbatasan dalam IKPP yaitu kemungkinan terjadinya embolisasi distal dan dapat berkontribusi terhadap angka kematian yang tinggi. Mengurangi beban trombus menggunakan alat aspirasi trombus manual sebelum mengembangkan balon atau *stent* diharapkan dapat mengurangi terjadinya risiko embolisasi distal.²

Uji klinis besar *Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study* (TAPAS) membuktikan bahwa aspirasi trombus rutin dapat memperbaiki perfusi mikrovaskular, dan menunjukkan penurunan yang signifikan pada angka kematian jangka panjang selama evaluasi 1 tahun.^{3,4} Akan tetapi, hasil tersebut berbeda dengan uji klinis randomisasi selanjutnya, *Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia* (TASTE)⁵ dan *Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI Versus PCI Alone in Patients With STEMI* (TOTAL),⁶ dimana gagal membuktikan manfaat penggunaan aspirasi trombus secara rutin. Bahkan, pada uji klinis TOTAL justru menunjukkan bahwa aspirasi trombus rutin dapat meningkatkan risiko stroke. Kontroversi hasil-hasil penelitian tersebut masih menyisakan tanda tanya bagi praktisi intervensi koroner, sehingga dalam praktek sehari-hari prosedur ini tetap menjadi pilihan strategi yang mungkin bermanfaat

ketika berhadapan dengan pasien SKA-EST dengan beban trombus tinggi dengan skor trombus TIMI ≥ 3 yang dilakukan IKPP.^{7,8} Penelitian ini mengambil data penggunaan aspirasi trombus di RSUP Dr. Kariadi sebagai gambaran praktek klinis sehari-hari, dan menganalisis mengenai manfaat, keamanan, dan luaran klinis penggunaan aspirasi trombus secara selektif pada pasien yang dilakukan IKPP.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan studi kohort retrospektif dan dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dengan No.603/EC/KEPK-RSDK/2020 dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran RSUP Dr. Kariadi dan izin penelitian dengan No.DP.02.01/I.II/5231/2020.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah pasien SKA-EST yang menjalani IKPP di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2018 – Desember 2019, berusia > 18 tahun sampai dengan 80 tahun, memiliki durasi onset ≤ 12 jam, dan skor trombus TIMI ≥ 3 . Pasien yang diketahui menderita kanker atau penyakit lainnya yang diperkirakan menjadi penyebab utama kematian selama perawatan, pasien yang mengalami kejadian kardiovaskular mayor (KKVM) pre prosedural IKPP, dan pasien dengan data rekam medis tidak lengkap dieksklusi dari penelitian ini.

Kelompok aspirasi trombus (AT) pada penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur aspirasi

trombus secara manual yang dilakukan setelah *guidewire* berhasil menembus lesi kulprit, sebelum balon atau *stent* dikembangkan. Sedangkan kelompok non aspirasi trombus (non-AT) pada penelitian ini adalah pasien yang tidak menjalani prosedur aspirasi trombus manual. Jumlah sampel minimal masing-masing kelompok 38 orang.

Penilaian Angiografi

Penilaian angiografi dilakukan oleh 2 orang kardiolog senior, tanpa mengetahui identitas dan kelompok pasien. Setelah menentukan lokasi lesi kulprit, aliran distal dari lesi kulprit dinilai menggunakan skor aliran berdasarkan kriteria *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*.⁹ Tingkat beban trombus dinilai menggunakan skor trombus TIMI yang dilakukan penilaian setelah operator berhasil menembus lesi kulprit menggunakan *guidewire* atau balon tanpa dilatasi, ataupun predilatasi balon ukuran kecil dengan diameter 1,5 mm.¹⁰ Penilaian skor aliran TIMI dan skor trombus TIMI diulang setelah prosedur IKPP dan aspirasi trombus selesai. Keberhasilan angiografi didefinisikan sebagai skor aliran TIMI akhir 3 pada aliran distal dengan stenosis sisa <20% dan tidak terjadi komplikasi terkait prosedur. Aspirasi trombus dinyatakan berhasil bila terdapat perbaikan skor aliranTIMI ≥1 dan terdapat penurunan skor trombus TIMI ≥1, tanpa adanya komplikasi terkait prosedur.⁶

Luaran Klinis

Parameter luaran klinis yang dinilai adalah kejadian kardiovaskular mayor (KKVM) selama perawatan di RS pasca IKPP, yaitu meliputi mortalitas, syok kardiogenik, edema paru akut, artimia pasca IKPP, stroke, dan revaskularisasi segera pasca IKPP. Aritmia pasca

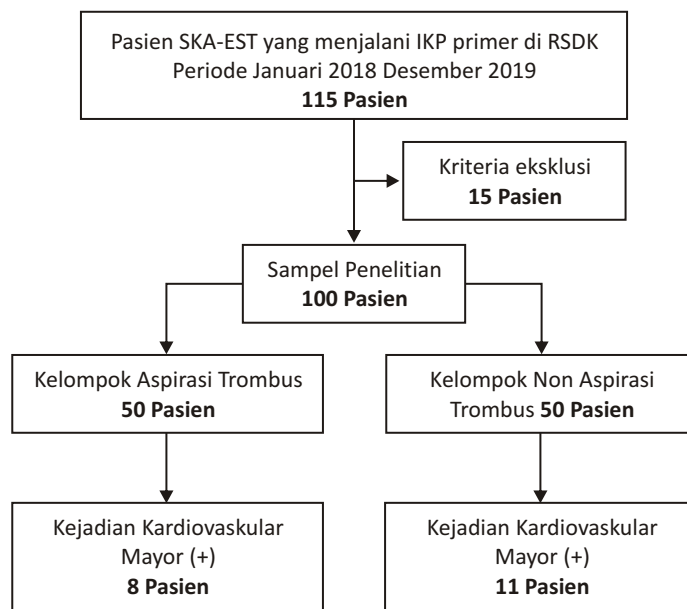
prosedural IKPP didefinisikan sebagai adanya salah satu aritmia atau gangguan konduksi yang terjadi pasca prosedural IKPP, terdiri atas fibrilasi ventrikel, takikardia ventrikel, asistol, *high degree AV Block* baru ataupun persisten yang membutuhkan tatalaksana pacu jantung, ataupun *pulseless electromechanical activity (PEA)*.

Analisis Statistik

Hipotesis hubungan antara masing-masing variabel bebas terhadap variabel terikat (skala kategorikal) diuji secara bivariat analisis dengan menggunakan metode Kai Kuadrat (*Chi Square*). Kemudian dilanjutkan dengan multivariat analisis menggunakan regresi logistik kerangka konsep prediktif dengan indeks kepercayaan 95%. Untuk hipotesis data karakteristik dasar (skala numerik) menggunakan metode uji *t* tidak berpasangan apabila berdistribusi normal, dan menggunakan uji *Mann Whitney* apabila berdistribusi tidak normal. Nilai *p* dianggap bermakna apabila <0,05. Analisis statistik akan menggunakan program komputer SPSS versi 22.

HASIL

Pada periode Januari 2018 sampai dengan Desember 2019 didapatkan 115 pasien SKA-EST yang menjalani IKPP, dimana sebanyak 100 pasien memenuhi kriteria penelitian (Gambar 1). Terdapat 15 pasien yang dieksklusi dari penelitian dengan rincian 10 pasien karena catatan rekam medis tidak lengkap, 3 pasien menjalani prosedur aspirasi trombus *bailout*, 1 pasien karena berusia lebih dari 80 tahun, dan 1 pasien mengalami KKVM pre IKPP. Karakteristik dasar subyek penelitian antara kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 1.



Gambar 1. Alur penelitian

TABEL 1
Karakteristik dasar subyek penelitian

		AT (n=50)	Non-AT (n=50)	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	44 (88%)	38 (76%)	0,12
	Perempuan	6 (12%)	12 (24%)	
Umur (Tahun)		57,2 ± 10,4	57,1 ± 7,7	0,95
Hipertensi		35 (70%)	31 (62%)	0,40
Diabetes Mellitus		26 (52%)	26 (52%)	1,00
Dislipidemia		37 (74%)	33 (66%)	0,39
Perokok		21 (42%)	22 (44%)	0,84
Riwayat Keluarga PJK prematur		6 (12%)	4 (8%)	0,51
Riwayat Infark Miokard		2 (4%)	2 (4%)	1,00
TDS (mmHg)		120 ± 15,4	123 ± 14,4	0,49
Detak Jantung (kali/menit)		79 ± 17,3	82 ± 12,9	0,20
Kelas Killip	Killip I	40 (80%)	37 (74%)	0,30
	Killip II	4 (8%)	10 (20%)	
	Killip III	4 (8%)	2 (4%)	
	Killip IV	2 (4%)	1 (2%)	
Onset (Jam)		6,5 (1,5–11)	6 (1–11,5)	0,17
Lokasi Infark	Anterior	24 (48%)	25 (50%)	0,84
	Non Anterior	26 (52%)	25 (50%)	

AT : Aspirasi trombus; PJK : Penyakit Jantung Koroner; TDS: Tekanan Darah Sistolik; TIMI : *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Data Prosedural IKPP

Data prosedural IKPP antara kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 2. Kelompok AT memiliki skor trombus TIMI awal lebih besar dibandingkan kelompok non-AT (4,76 vs. 3,8, $p < 0,001$) (Gambar 2).

Kejadian Kardiovaskular Mayor Pasca IKPP

Kejadian kardiovaskular mayor selama rawat inap terjadi pada 8 pasien kelompok AT dan 11 pasien kelompok non-AT (Tabel 3), secara statistik tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok (16% pada kelompok AT dibanding 22% pada kelompok non-AT, $p = 0,44$, RR 1,08, IK 95% 0,89–1,30).

Kondisi-kondisi yang menjadi komponen kejadian kardiovaskular mayor seperti mortalitas, syok kardiogenik, edema paru akut, aritmia, revaskularisasi pasca IKPP, dan stroke juga tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok. Mortalitas terjadi pada 3 pasien kelompok AT (6%) dan 4 pasien kelompok non-AT (8%), $p = 1,00$. Syok kardiogenik terjadi pada 2 pasien kelompok AT (4%) dan 2 pasien kelompok non-AT (4%), $p = 1,00$. Edema paru akut terjadi pada 1 pasien kelompok AT (2%)

dan 6 pasien kelompok non-AT (12%), $p = 0,11$. Aritmia pasca IKPP terjadi pada 4 pasien kelompok AT (8%) dan 6 pasien kelompok non-AT (12%), $p = 0,50$. Tidak terdapat pasien yang menjalani revaskularisasi ulang pasca IKPP. Stroke terjadi pada 1 pasien kelompok AT (2%) dan tidak terjadi pada pasien kelompok non-AT, $p = 1,00$. Stroke yang terjadi merupakan stroke lakunar infark dengan gejala klinis berupa gangguan kesadaran delirium tanpa disertai gangguan motorik lainnya, terjadi pada hari ke-3 pasca IKPP.

Keberhasilan Angiografi Pasca Prosedural

Terjadi penurunan skor trombusTIMI yang lebih besar pada kelompok AT (4,72) bila dibandingkan dengan kelompok non-AT (3,8), $p < 0,001$ (Gambar 2). Akan tetapi, angka keberhasilan angiografi pada kelompok AT (100%) tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok non-AT (94%), $p = 0,08$ (Tabel 2).

DISKUSI

Data penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat

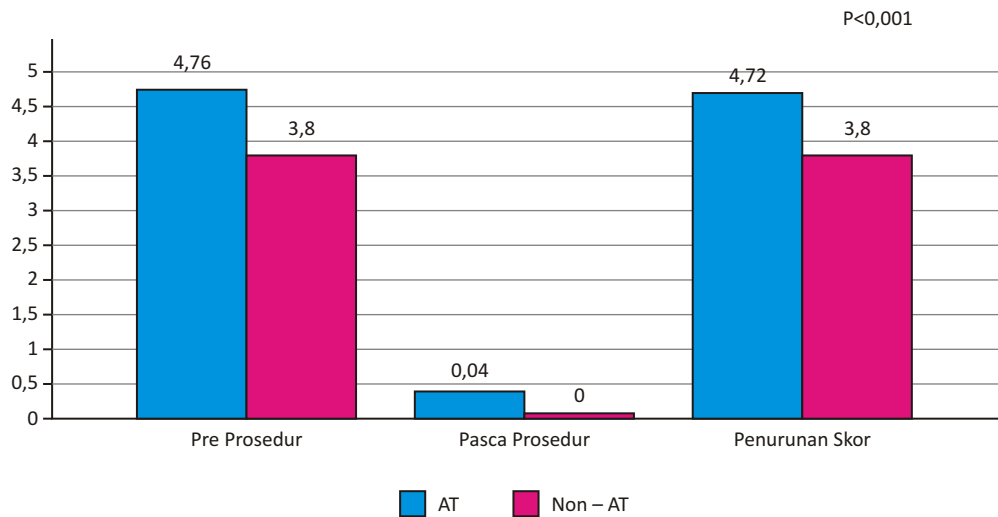
TABEL 2
Data prosedural IKPP

		AT (n=50)	Non-AT (n=50)	p
Waktu DTWC (Menit)		189 (70 – 321)	190 (98 – 328)	0,93
Waktu Total Iskemik (Menit)		578 ± 162	559 ± 144	0,38
IRA	LAD	24 (48%)	24 (48%)	0,11
	RCA	24 (48%)	26 (52%)	
	LCx	2 (4%)	0 (0%)	
Vessel Disease	1 VD	18 (36%)	13 (26%)	0,30
	2 VD	16 (32%)	20 (40%)	
	3 VD	16 (32%)	17 (34%)	
Skor aliran TIMI awal	0	41 (82%)	36 (72%)	0,18
	1	4 (8%)	6 (12%)	
	2	4 (8%)	5 (10%)	
	3	1 (2%)	3 (6%)	
Skor trombus TIMI awal		4,76 ± 0,43 5 (4 – 5)	3,8 ± 0,40 4 (3 – 4)	<0,001
Skor trombus TIMI awal	3	0 (0%)	10 (20%)	<0,001
	4	12 (24%)	40 (80%)	
	5	38 (76%)	0 (0%)	
Skor aliran TIMI akhir	1	1 (2%)	0 (0%)	0,32
	2	10 (20%)	6 (12%)	
	3	39 (78%)	44 (88%)	
Skor trombus TIMI akhir		0,04 ± 0,20 0 (0 – 1)	0	0,15
Skor trombus TIMI akhir	0	48 (96%)	50 (100%)	0,15
	1	2 (4%)	0 (0%)	
Penurunan skor trombus TIMI		4,72 ± 0,45 5 (4 – 5)	3,8 ± 0,40 4 (3 – 4)	<0,001
Jumlah Stent	0 (POBA)	2 (4%)	0 (0%)	0,07
	1	25 (50%)	21 (42%)	
	2	18 (36%)	23 (46%)	
	3	4 (8%)	6 (12%)	
	4	1 (2%)	0 (0%)	
Stent / Ballon	POBA	2 (4%)	0 (0%)	0,23
	DES	43 (86%)	45 (90%)	
	BMS	1 (2%)	0 (0%)	
	BAS	4 (8%)	5 (10%)	
Revaskularisasi Lengkap		18 (36%)	16 (32%)	0,67

TABEL 3
Kejadian kardiovaskular mayor pasca IKPP

Kelompok	Kejadian Kardiovaskular Mayor		RR (IK 95%)	p
	Ya	Tidak		
AT (n=50)	8 (16%)	42 (84%)	1,08 (0,89 – 1,30)	0,44
Non-AT(n=50)	11 (22%)	39 (78%)		

AT : Aspirasi trombus



Gambar 2. Penurunan skor trombus TIMI kelompok AT dan Non-AT

penurunan beban trombus bermakna pasca aspirasi trombus pada pasien SKA-EST yang menjalani IKPP. Pada karakteristik dasar kedua kelompok terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal skor trombus TIMI awal, dimana kelompok AT memiliki skor trombus TIMI yang lebih besar (4,76) dibandingkan kelompok non-AT (3,8), $p<0,001$. Meskipun begitu, prosedur AT mampu memberikan manfaat penurunan skor trombus TIMI yang bermakna sehingga memberikan hasil skor trombus TIMI akhir yang setara dengan kelompok non-AT.

Kebaruan penelitian kami terletak pada seleksi pasien yang dilakukan aspirasi trombus, dimana semua pasien pada penelitian kami telah dinilai komponen angiografi berupa skor aliran TIMI awal dan skor trombus TIMI awal. Untuk penilaian skor trombus TIMI awal kami lakukan setelah *wire* berhasil melewati lesi kulprit atau setelah dilewati balon tanpa predilatasi ataupun setelah predilatasi dengan balon kecil (1,5 mm).¹⁰ Berbeda dengan kebanyakan uji klinis mayor sebelumnya, dimana tidak semua pasien yang menjalani prosedur aspirasi trombus telah dinilai skor trombus TIMI awal dengan baik. Pada uji klinis TAPAS, data skor trombus angiografi tidak dilakukan pada 51,4% kasus.³ Hal tersebut juga terjadi pada uji klinis TASTE dimana terdapat 35% pasien yang tidak dinilai skor trombus

secara angiografi.⁵ Pada uji klinis TOTAL seluruh pasien telah dilakukan penilaian skor trombus angiografi, dimana terdapat 90% pasien yang memiliki skor trombus TIMI ≥ 3 . Akan tetapi, penilaian skor trombus tersebut dilakukan sebelum *wire* berhasil menembus lesi kulprit yang dapat berpotensi menimbulkan overestimasi pada skor trombus, sedangkan pada uji klinis tersebut terdapat 65% pasien yang memiliki skor aliran TIMI awal 0 (tidak terdapat aliran).^{6,11}

Tingkat beban trombus saat ini juga masih menjadi salah satu faktor risiko yang penting untuk terjadinya mortalitas. Sianos dkk. membuktikan bahwa ukuran trombus yang besar (≥ 2 kali lumen pembuluh darah) merupakan prediktor independen terhadap terjadinya KKM.¹² Hasil penelitian terbaru dari uji klinis mayor TOTAL juga menyebutkan hasil yang serupa, bahwa beban trombus yang tinggi merupakan prediktor independen terhadap terjadinya kematian pasca IKPP.¹¹ Data penelitian kami menunjukkan bahwa kejadian kardiovaskular mayor selama rawat inap pasca IKPP tidak berbeda bermakna antara kelompok pasien dengan rerata skor trombus TIMI 4,76 yang dilakukan AT dan kelompok yang memiliki rerata skor TIMI 3,8 tanpa AT. Waktu observasi yang lebih lama, setidaknya 30 hari, mungkin akan menunjukkan pengaruh terhadap luaran

klinis yang berbeda, terutama dalam hal kematian.^{3,4}

Disamping manfaat aspirasi trombus di dalam mengurangi tingkat beban trombus, penelitian kami juga membuktikan bahwa prosedur aspirasi trombus aman secara teknis. Uji klinis TOTAL menyebutkan bahwa terdapat sedikit peningkatan risiko terjadinya stroke pada pasien yang dilakukan aspirasi trombus.⁶ Hasil ini berbeda dibandingkan penelitian kami dimana tidak terdapat perbedaan pada angka kejadian stroke kelompok AT (2%) dibandingkan kelompok non-AT (0%), $p=1,00$. Hasil penelitian kami ini serupa dengan hasil-hasil penelitian dari uji klinis TASTE⁵ dan INFUSE-AMI¹³, dimana juga tidak terdapat perbedaan angka kejadian stroke di antara kedua kelompok. Penelitian restropektif dengan data sekunder merupakan bagian dari keterbatasan penelitian ini, meskipun di sisi lain data tersebut merupakan potret praktek klinis sehari-hari yang terjadi di rumah sakit tempat penelitian.

Kesimpulan yang diperoleh dari data penelitian ini adalah aspirasi trombus selektif dapat mengurangi tingkat beban trombus pada pasien SKA-EST yang dilakukan IKPP. Kejadian kardiovaskular mayor selama rawat inap pasca IKPP pada pasien dengan skor trombus TIMI yang dilakukan TA di atas 4 setara dengan yang memiliki skor TIMI kurang dari 4 tanpa trombus aspirasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
2. Henriques JPS, Zijlstra F, Ottervanger JP, De Boer MJ, Van'T Hof AWJ, Hoorntje JCA, *et al.* Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112–1117.
3. Svilaas T, Vlaar PJ, Horst IC van der, Diercks GFH, Smet BJGL de, Heuvel van den, *et al.* Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557–567.
4. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, *et al.* Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915–1920.
5. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, *et al.* Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587–1597.
6. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, *et al.* Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1389–1398.
7. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: An updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1409–1418.
8. Geng T, Zhang JG, Song ZY, Dai SP, Luo Y, Xu ZS. Aspiration thrombectomy and intracoronary tirofiban in ST-segment elevation myocardial infarction: combination treatment for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Herz* 2016; 41: 732–740.
9. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, *et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142–154.
10. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 6B–14B.
11. Jolly SS, Cairns JA, Lavi S, Cantor WJ, Bernat I, Cheema AN, *et al.* Thrombus Aspiration in Patients With High Thrombus Burden in the TOTAL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1589–1596.
12. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, *et al.* Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The Importance of Thrombus Burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 573–583.
13. Stone GW, Maehara A, Witzensbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambink JHE, *et al.* Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: The INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA- J Am Med Assoc* 2012; 307: 1817–1826.



Original Article

Hubungan Hipertensi dengan Degenerasi Diskus dan Hernia Nukleus Pulposus Studi *Magnetic Resonance Imaging*

Winda Putri Sunjata¹, Yurida Binta Meutia², Hermina Sukmaningtyas², Dwi Pudjonarko³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.598>

Diajukan: 05 Juli 2021
Diterima: 06 September 2021

Afiliasi Penulis:
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Winda Putri Sunjata
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Indonesia

E-mail:
windaputrisunjata@gmail.com

Latar belakang : Hipertensi sudah diketahui berkontribusi pada banyak penyakit lain. Penelitian terkini mulai menemukan hubungan hipertensi dengan degenerasi diskus melalui teori aterosklerosis yang disebabkan hipertensi. Mengingat tingginya prevalensi hipertensi, degenerasi diskus dan hernia nukleus pulposus (HNP) lumbal sebagai akibat dari degenerasi diskus perlu diketahui ikut terpengaruh oleh hipertensi atau tidak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara hipertensi dengan degenerasi diskus dan hernia nukleus pulposus lumbal.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang dilakukan selama bulan September sampai November 2020. Subjek adalah 62 pasien HNP lumbal yang didiagnosis di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun Januari 2019 – Maret 2020. Data subjek yang diperoleh kemudian dilakukan analisis dengan uji non parametrik *Chi-Square*.

Hasil : Berdasarkan hasil analisis, didapatkan nilai $p > 0,05$ pada hubungan usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP Lumbal. Hasil uji hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus nilai $p < 0,05$ sedangkan hipertensi dengan klasifikasi HNP lumbal nilai $p > 0,05$.

Simpulan : Tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP lumbal. Terdapat hubungan bermakna antara hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus namun tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi HNP lumbal.

Kata kunci : Degenerasi diskus; Hernia nukleus pulposus lumbal; Hipertensi

Relationship Between Hypertension with Disc Degeneration and Herniated Nucleus Pulposus Magnetic Resonance Imaging Study

Abstract

Background : Hypertension is known to contribute to many other diseases. Recent research finds that HT is associated with disc degeneration disease because of atherosclerosis caused by hypertension. Given the high prevalence of hypertension, disc degeneration and herniated nucleus pulposus (HNP) lumbar as a result from disc degeneration disease need to be known to be affected by hypertension or not. The objectives of this study was to know the relationship between hypertension with disc degeneration and herniated nucleus pulposus lumbar

Methods : This study is a descriptive analytic study conducted from September to November 2020. Subjects were 62 lumbar HNP patients diagnosed at RSUP Dr. Kariadi Semarang from January 2019 – March 2020. The subject data obtained were analyzed using non-parametric Chi Square test.

Results : Based on the analysis, it was found that $p > 0.05$ was found in the relationship between age and sex with the classification of disc degeneration and lumbar HNP. The result of correlation test between hypertension and disc degeneration classification is $p < 0.05$, while hypertension and lumbar HNP classification $p > 0.05$.

Conclusion : There was no association between age, gender, the classification of disc degeneration and lumbar HNP classification. There was a significant association between hypertension and the classification of disc degeneration but no association was found with lumbar HNP classification.

Keywords : Disc degeneration; Hypertension; Lumbar herniated nucleus pulposus

PENDAHULUAN

Hipertensi (HT) merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan darah.¹ Pada tahun 2015, prevalensi tekanan darah sistol ≥ 140 mmHg mencapai 20.526 per 100.000 orang di dunia. Di Amerika, prevalensi hipertensi dari tahun 2011–2014 mencapai 45,6% pada orang dewasa.² Menurut hasil RISKESDAS 2018, di Indonesia prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk berusia ≥ 18 tahun pada tahun 2007–2018 mencapai 34,1%.³ HT sudah luas diketahui berkontribusi besar dalam penyakit *stroke*, serangan jantung, gagal jantung dan, gagal ginjal. Namun penelitian terkini mulai menemukan adanya hubungan antara hipertensi dengan penyakit degenerasi diskus. Penelitian Teraguchi menyatakan bahwa komponen penyakit metabolik yang salah satunya adalah hipertensi mempunyai pengaruh terhadap degenerasi diskus dengan meningkatkan risiko aterosklerosis.⁴ Aterosklerosis dikatakan mempunyai hubungan dengan degenerasi diskus oleh penelitian Kaupilla melalui arteri lumbar yang teroklusi.⁵ Penelitian lain oleh Samartiz menyatakan bahwa HT mempengaruhi degenerasi diskus secara independen.⁶

Kejadian hipertensi yang terus meningkat akan mempengaruhi kejadian penyakit-penyakit lain termasuk penderita degenerasi diskus.⁶ Mengingat tingginya prevalensi hipertensi tersebut, HNP sebagai salah satu akibat paling umum dari degenerasi diskus perlu diketahui ikut terpengaruh oleh HT atau tidak.^{7,8} Hernia nukleus pulposus (HNP) merupakan kondisi dimana terjadi dislokasi nukleus pulposus keluar dari diskus intervertebralis. Penyakit ini adalah penyebab paling umum nyeri punggung bawah dan salah satu indikasi paling umum dilakukannya operasi tulang

punggung.^{9,10} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan hipertensi dengan degenerasi diskus dan *hernia nucleus pulposus* (HNP) lumbar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik yang dilakukan selama bulan September sampai November 2020. Subjek penelitian merupakan pasien HNP lumbar yang terdiagnosis di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2019 – Maret 2020. Kriteria inklusi adalah pasien HNP lumbar yang memiliki catatan medik terdapat data yang termasuk dalam variabel penelitian, berupa : usia (< 80 tahun), jenis kelamin (laki-laki dan perempuan), tekanan darah pasien HNP lumbar, pemeriksaan radiologi (Hasil MRI lumbar pasien). Kriteria eksklusi adalah tidak lengkapnya rekam medis atau hasil MRI lumbar pasien. Berdasarkan perhitungan, jumlah subjek yang dibutuhkan adalah 62 subjek. Variabel bebas pada penelitian ini adalah klasifikasi tekanan darah pasien. Klasifikasi tekanan darah pasien yang dimaksud yaitu normal dan hipertensi dimana dinyatakan hipertensi bila tekanan darah sistolik di atas 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik di atas 90 mmHg. Variabel terikat pada penelitian ini yaitu klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP lumbar. Klasifikasi degenerasi diskus berdasarkan kriteria *Pfirrmann* yang membagi degenerasi diskus menjadi 5 tahapan yaitu tahap 1 sampai tahap 5. Penilaian tahapan diambil dari hasil MRI, penilaian berdasarkan struktur, perbedaan nukleus dan annulus, intensitas T2 MRI dan tinggi ruang diskus.

Pada penelitian ini, klasifikasi degenerasi diskus dikelompokkan menjadi tahap I-II dan tahap III-V.

Klasifikasi HNP lumbal dinilai berdasarkan klasifikasi *magnetic resonance imaging* yang membagi HNP menjadi 4 yaitu *bulging*, protrusi, ekstrusi, dan sekuestrasi. Pada penelitian ini, klasifikasi HNP lumbal dinilai sebagai tahap *bulging* dan tahap protrusi-sekuestrasi. Ekspertisi hasil MRI dinilai oleh radiolog.

Penelitian setelah mendapatkan *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP Dr. Kariadi Semarang No. 136/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2020 dan izin penelitian No. DP.02.01/I.II/5696/2020. Data subjek diambil dari Instalasi Radiologi dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data subjek dengan nilai ekstrim dan *outlier* tidak dimasukkan. Data variabel bebas dan terikat dianalisis dengan uji *Chi Square* dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Data subjek sebanyak 64 subyek dengan nilai ekstrim dan *outlier* sebanyak 8 dikeluarkan maka didapatkan 56 subjek yang dapat dianalisa. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* didapatkan hasil $p < 0,05$ pada semua variabel sehingga dapat disimpulkan data tidak berdistribusi normal. Analisis hubungan usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP lumbal, hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi HNP lumbal, dan hubungan klasifikasi degenerasi diskus dengan klasifikasi HNP lumbal didapatkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 2.

Berdasarkan tabel 2, uji *Chi Square* dilakukan pada variabel usia, jenis kelamin, dan tekanan darah terhadap

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Variabel		Jumlah (Presentase)
Usia	>50 tahun	32 (57,1%)
	≤50 tahun	24 (42,9%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	30 (53,6%)
	Perempuan	26 (46,4%)
Tekanan Darah	Normal	41 (73,2%)
	Hipertensi	15 (26,8%)
Klasifikasi Degenerasi Diskus (Kriteria <i>Pfirrmann</i>)	Tahap I – II	22 (39,3%)
	Tahap III – V	34 (60,7%)
Klasifikasi HNP Lumbal	<i>Bulging</i>	24 (42,9%)
	Protrusi Sekuestrasi	32 (57,1%)

TABEL 2
Hubungan Variabel dengan Klasifikasi Degenerasi Diskus

Variabel		Klasifikasi Degenerasi Diskus		χ^2	p^{\S}
		III – V	I – II		
Usia	>50 tahun	19 (33,9%)	13 (23,2%)	0,056	0,813
	≤50 tahun	15 (26,8%)	9 (16,1%)		
Jenis kelamin	Laki-laki	16 (28,5%)	14 (25%)	1,476	0,224
	Perempuan	18 (23,2%)	8 (14,3%)		
Tekanan darah	Hipertensi	14 (25%)	1 (1,8%)	9,139	0,003
	Normal	20 (35,7%)	21 (37,5%)		

[§]Uji *Chi-Square*

TABEL 3
Hubungan Variabel dengan Klasifikasi HNP Lumbal

Variabel		Klasifikasi HNP Lumbal		χ^2	p^{\S}
		Protrusi-Sekuestrasi	Bulging		
Usia	>50 tahun	20 (35,8%)	12 (21,4%)	0,875	0,350
	≤50 tahun	12 (21,4%)	12 (21,4%)		
Jenis kelamin	Laki-laki	18 (32,2%)	12 (21,4%)	0,215	0,643
	Perempuan	14 (25%)	12 (21,4%)		
Tekanan darah	Hipertensi	11 (19,7%)	4 (7,1%)	2,193	0,139
	Normal	21 (37,5%)	20 (35,7%)		

[§]Uji Chi-Square

klasifikasi degenerasi diskus dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$. Pada variabel usia didapatkan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,813$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara usia dengan klasifikasi degenerasi diskus. Pada variabel jenis kelamin, ditemukan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,224$) sehingga tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus. Sedangkan pada variabel tekanan darah, nilai $p < 0,05$ ($p = 0,003$) yang berarti terdapat hubungan bermakna antara hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus.

Uji Chi Square dilakukan pada variabel usia, jenis kelamin, tekanan darah, dan klasifikasi degenerasi diskus terhadap klasifikasi HNP lumbal. Berdasarkan Tabel 3, pada variabel usia didapatkan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,350$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara usia dengan klasifikasi HNP lumbal. Pada variabel jenis kelamin, nilai $p > 0,05$ ($p = 0,643$) yang berarti tidak terdapat hubungan juga antara jenis kelamin dengan klasifikasi HNP lumbal. Pada variabel tekanan darah, didapatkan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,139$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi HNP lumbal.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitan, dinyatakan tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus. Hal ini dapat disebabkan penyebab degenerasi diskus yang multifaktorial selain penuaan sehingga faktor-faktor tersebut belum tentu berhubungan langsung dengan penyakit degenerasi diskus.¹² Penelitian Barani menemukan bahwa degenerasi diskus juga umum terjadi pada individu muda yang mempunyai gaya hidup sedenter dengan hipotesis bahwa faktor genetik lebih berpengaruh daripada usia dalam penentuan level degenerasi diskus.¹³ Untuk variabel jenis kelamin, penelitian Siemionow mendukung dengan tidak menemukan adanya hubungan antara jenis kelamin dengan

klasifikasi degenerasi diskus.¹⁴ Hal ini dapat disebabkan pada usia muda degenerasi diskus lebih tinggi pada laki-laki karena faktor stres mekanikal dan cedera fisik. Sedangkan pada usia tua lebih tinggi pada perempuan karena faktor menurunnya hormon estrogen pada wanita post-menopausal. Hormon estrogen mempunyai efek positif pada otot polos pembuluh darah dan sel endotelial dengan mempengaruhi vasodilatasi sehingga mencegah penebalan pembuluh darah dan lesi arteriosklerosis. Nukleus diskus vertebra membutuhkan pasokan nutrisi dari perfusi pembuluh darah yang cukup banyak, penurunan hormon estrogen pada post-menopausal dapat menyebabkan perfusi vertebra berkurang dan menyebabkan degenerasi diskus.¹⁵

Pada variabel usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi HNP lumbal tidak didapatkan hubungan yang bermakna. Hubungan antara usia dengan HNP masih tergolong kontroversial. Pada penelitian Fajar, ditemukan adanya hubungan antara usia dengan jumlah operasi HNP lumbal di Aceh.¹⁶ Namun, hasil ini tidak selaras dengan penelitian Rizzolo yang menyatakan tidak adanya hubungan antara HNP dengan usia karena kejadian trauma.¹⁷ Sedangkan hubungan jenis kelamin dengan HNP juga masih belum diketahui dengan jelas. Penelitian ini selaras dengan penelitian-penelitian lainnya yang tidak menemukan hubungan antara jenis kelamin dengan HNP.^{13,14} Hal ini juga didukung penelitian Burke yang menemukan peningkatan sitokin inflamasi pada pasien HNP lumbal namun tidak berhubungan dengan jenis kelamin pasien HNP.¹⁸

Pada hubungan hipertensi dengan degenerasi diskus ditemukan terdapat hubungan yang bermakna antar variabel. Hasil ini selaras dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Samartzis yang menyatakan bahwa hipertensi berhubungan secara mandiri dengan degenerasi diskus melalui teori terjadinya aterosklerosis.⁶ Hal ini diduga karena atheroma yang terbentuk akibat hipertensi menyebabkan insufisiensi

vaskuler dan stenosis arteri lumbal.⁵ Penebalan dinding pembuluh darah yang terjadi pada atherosklerosis menyebabkan jarak yang perlu ditempuh untuk difusi oksigen dari lumen pembuluh darah meningkat. Kegagalan pasokan nutrisi yang mengarah kepada kurangnya pasokan oksigen atau turunnya pH (dari peningkatan konsentrasi asam laktat) dapat mempengaruhi kemampuan sel-sel diskus untuk mensintesis dan menjaga matriks ekstra seluler diskus. Gangguan sintesis dan pertahanan matriks ekstra seluler diskus ini pada akhirnya menyebabkan degenerasi diskus.¹⁹

Hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi HNP lumbal berdasarkan MRI pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak berhubungan. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pada penelitian Saftić ditemukan bahwa faktor morbiditas kardiovaskular tidak berkontribusi secara signifikan kepada hernia diskus intervertebralis. Penelitian ini menyebutkan bahwa ada faktor lain yang mempengaruhi kejadian hernia diskus intervertebralis yaitu pekerjaan fisik yang berat dari subjek penelitian, faktor riwayat keluarga subjek penelitian yang pernah operasi tulang punggung, dan indeks massa tubuh subjek penelitian >25,7.²⁰ Pada orang dengan pekerjaan fisik yang berat meliputi gerakan membungkuk akan meningkatkan kompresi mekanik pada diskus intervertebralis sehingga mempengaruhi kejadian HNP lumbal.²¹ Riwayat keluarga yang pernah menjalankan operasi tulang punggung menunjukkan faktor genetik dan gaya hidup yang juga dapat mempengaruhi kejadian hernia diskus intervertebralis lumbal.¹⁹ Indeks massa tubuh yang tinggi dapat menyebabkan perubahan postur tubuh dan peningkatan sudut lumbosacral yang mengakibatkan fleksi lebih besar pada sendi sakroiliaka dan torsi pada sendi lumbal yang lebih besar sehingga dapat membebani sendi lumbal.²²

Data penelitian merupakan data sekunder yang hanya mengandalkan catatan dari rekam medis, maka kejadian atau faktor-faktor yang dapat mempengaruhi namun tidak tertulis pada rekam medis seperti gaya hidup dan pekerjaan dari subjek penelitian tidak diketahui oleh penulis. Waktu pengukuran tekanan darah yang diambil dari data adalah saat hari pertama masuk rawat inap sehingga tidak menilai lama subjek menderita hipertensi atau bila terjadi peningkatan tekanan darah yang sewaktu akibat stress psikologis.

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan klasifikasi degenerasi diskus dan klasifikasi hernia nukleus pulposus lumbal. Terdapat hubungan bermakna antara hipertensi dengan klasifikasi degenerasi diskus. Tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan klasifikasi hernia nukleus pulposus

lumbal. Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan subjek bervariasi dari berbagai rumah sakit dan fasilitas layanan kesehatan agar dapat meningkatkan akurasi data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Unger T BC, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, et al. 2020 "International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines." *American Heart Association*. 75:1334-1357. Retrieved (<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>)
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. 2019. "Heart Disease and Stroke Statistics 2019 Update: A Report From the American Heart Association." *AHA Journal*. 139:e56-e528. Retrieved (<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>)
3. Kementerian Kesehatan Indonesia. 2018. "Hasil Utama RISKESDAS 2018." Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Indonesia. Retrieved (<https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-risikesdas-2018/>)
4. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, et al. 2016. "Metabolic Syndrome Components Are Associated with Intervertebral Disc Degeneration: The Wakayama Spine Study." *PLoS One*. 11:e0147565-e0147565. Retrieved (<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147565>)
5. Kauppila LI. 2009. "Atherosclerosis and Disc Degeneration/Low-Back Pain-A Systematic Review." *Elsevier*. 37:661-670. Retrieved (<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2009.02.006>)
6. Samartzis D, Bow C, Karppinen J, Luk KDK, Cheung BMY, Cheung KMC. 2014. "Hypertension is Independently Associated with Lumbar Disc Degeneration: A Large-Scale Population-Based Study." *Global Spine Journal*. Retrieved (<https://doi.org/10.1055/2Fs-0034-1376579>)
7. Donnally III C, Hanna A, Varacallo M. 2019. "Lumbar Degenerative Disc Disease." *StatPearls Publishing*. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448134/>)
8. Bednar DA. 2016. "Cauda equina syndrome from lumbar disc herniation." *Canadian Medical Association journal*. 188:284-284. Retrieved (<https://dx.doi.org/10.1503/2Fcmaj.150206>)
9. Schroeder JE, Dettori JR, Brodt ED, Kaplan L. 2012. "Disc degeneration after disc herniation: are we accelerating the process?" *Evid Based Spine Care J*. 3:33-40. Retrieved (<https://dx.doi.org/10.1055/2Fs-0032-1328141>)
10. De Cicco F, Willhuber G. 2020. "Nucleus Pulposus Herniation." *Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing*. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542307/>)
11. Taher F, Essig D, Lebl DR, Hughes AP, Sama AA, Cammisia FP, et al. 2012. "Lumbar degenerative disc disease: current and future concepts of diagnosis and management." *Adv Orthop*. 970752-970752. Retrieved (<https://doi.org/10.1155/2012/970752>)
12. Baptista JdS, Fontes RBdV, Liberti EA. 2015. "Aging and degeneration of the intervertebral disc: review of basic science." *Coluna / Columna*. 14:144-148. Retrieved (<https://doi.org/10.1590/S1808-185120151402141963>)
13. Barani R KAA. 2018. "Multi-Level Disc Degeneration in Young Individuals - A Prospective MRI Study of 100 Computer Professionals." *EC Orthopaedics*. Retrieved (<https://www.econicon.com/ecor/pdf/ECOR-09-00260.pdf>)
14. Siemionow K, An H, Masuda K, Andersson G, Cs-Szabo G.

2011. "The effects of age, sex, ethnicity, and spinal level on the rate of intervertebral disc degeneration: a review of 1712 intervertebral discs." *Spine (Phila Pa 1976)*. 36(17):1333-1339. Retrieved (<https://doi.org/10.1097%2FBRS.0b013e3181f2a177>)
15. Wang YXJ, Griffith JF, Zeng XJ, Deng M, Kwok AWL, Leung JCS, *et al.* 2013. "Prevalence and sex difference of lumbar disc space narrowing in elderly chinese men and women: osteoporotic fractures in men (Hong Kong) and osteoporotic fractures in women (Hong Kong) studies." *Arthritis Rheum*. 65:1004-1010. Retrieved (<https://doi.org/10.1002/art.37857>)
 16. Fajar JK AA. 2017. "Surgical of Lumbar Disc Herniation in Aceh, Indonesia: Description in 28 Patients." *Journal of Health Sciences*. 7:132-136. Retrieved (<https://doi.org/10.17532/jhsci.2017.433>)
 17. Rizzolo SJ, Piazza MR, Cotler JM, Balderston RA, Schaefer D, Flanders A. 1991. "Intervertebral Disc Injury Complicating Cervical Spine Trauma." *Spine*. 16:S187-S189. Retrieved (<https://doi.org/10.1097/00007632-199106001-00002>)
 18. Burke JG, Watson RW, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. 2002. "Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators." *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 84:196-201. Retrieved (<https://doi.org/10.1302/0301-620x.84b2.12511>)
 19. Alexander RW. 1995. "Hypertension and the Pathogenesis of Atherosclerosis: Oxidative Stress and the Mediation of Arterial Inflammatory Response: A New Perspective." *AHA Journals*. 25:155-161. Retrieved (<https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.2.155>)
 20. Saftić R, Grgić M, Ebling B, Splavski B. 2006. "Case-control study of risk factors for lumbar intervertebral disc herniation in Croatian island populations." *Croat Med J*. 47:593-600. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080445/>)
 21. Seidler A, Bolm-Audorff U, Siol T, Henkel M, Fuchs C, Schug H, *et al.* 2003. "Occupational risk factors for symptomatic lumbar disc herniation; a case-control study." *Occupational and Environmental Medicine*. 60:821. Retrieved (<https://dx.doi.org/10.1136%2Foem.60.11.821>)
 22. Sheng B, Feng C, Zhang D, Spitler H, Shi L. 2017. "Associations between Obesity and Spinal Diseases: A Medical Expenditure Panel Study Analysis." *Int J Environ Res Public Health*. 14:183. Retrieved (<https://dx.doi.org/10.3390%2Fijerph14020183>)



Original Article

Efektivitas *Ozonated Virgin Coconut Oil* terhadap Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autolog* Tikus *Sprague Dawley* Ditinjau dari Ekspresi TGF- β dan Jumlah Neutrofil

Nauval Marta Kusuma¹, Hardian², Najatullah³, Renni Yuniati⁴, Neni Susilaningsih⁵

¹Magister Biomedik dan Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Faal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

³Bagian Bedah Plastik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

⁴Bagian Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

⁵Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.489>

Diajukan: 03 Maret 2021
Diterima: 10 September 2021

Afiliasi Penulis:
Magister Biomedik dan Bagian Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:
Nauval Marta Kusuma
Jalan Dr. Sutomo 16, Jawa Tengah,
Semarang 50244,
Indonesia

E-mail:
emka.nauval@gmail.com

Latar belakang : *Skin graft* saat ini menjadi salah satu terapi pilihan pada proses penyembuhan luka yang selalu berkembang. Ekspresi TGF- β dan jumlah neutrofil memiliki peran penting dalam penyembuhan luka *skin graft*. Ozon (O₃) memiliki sifat desinfektan yang efektif dalam penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas pemberian *Ozonated VCO* terhadap penyembuhan luka *Full Thickness Skin Graft* dilihat dari Ekspresi TGF- β dan jumlah neutrofil.

Metode : Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan *group post-test only design* terhadap 40 ekor tikus *Sprague Dawley* dilakukan *skin graft autologous* pada waktu yang bersamaan. Sampel dibagi secara acak menjadi 8 grup (K1 = tanpa pemberian *Ozonated VCO*), (A1 = *Ozonated VCO* 50 mg/ml), (B1 = *Ozonated VCO* 100 mg/ml), (C1 = *Ozonated VCO* 200 mg/ml) dan (K2 = tanpa pemberian *Ozonated VCO*), (A2 = *Ozonated VCO* 50 mg/ml), (B2 = *Ozonated VCO* 100 mg/ml), (C2 = *Ozonated VCO* 200 mg/ml). Penilaian ekspresi TGF- β dan jumlah neutrofil jaringan dilakukan dengan pengecatan hematoxylin & eosin dan imunohistokimia pada hari ke 6 dan 12 pasca *skin graft*.

Hasil : Terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) ekspresi TGF- dan jumlah neutrofil jaringan antara kelompok kontrol dengan pemberian *Ozonated VCO* dosis 50 mg/ml, 100 mg/ml, dan 200 mg/ml pada hari ke 6 dan 12 pasca *skin graft*.

Simpulan : Pemberian *Ozonated VCO* efektif meningkatkan penyembuhan luka *Full Thickness Skin Graft* berdasarkan peningkatan ekspresi TGF- β dan penurunan jumlah neutrofil.

Kata kunci : *Ozonated VCO*, *Full Thickness Skin Graft autologus*, ekspresi TGF- β , jumlah neutrofil.

Autologous Full Thickness Skin Graft Wound Healing on Sprague Dawley Rats Reviewed from TGF- β Expression and Neutrophil Count

Abstract

Introduction : Nowadays, skin graft, as one of therapy choices in wound healing, keeps evolving. Expression of TGF- β and neutrophil count play significant roles in skin graft wound healing. Meanwhile, ozone (O₃) also has disinfectant characteristic which is effective in wound healing. This study was aimed to validate the effectiveness of ozonated VCO to full thickness skin graft wound healing shown by expression of TGF- β and neutrophil count.

Methods : Post-test only experimental study was done to 40 Sprague Dawley mice with autologous skin graft, at the same time. Samples were randomly divided into 8 groups (K1 = without ozonated VCO, A1 = ozonated VCO 50 mg/ml, B1 = ozonated VCO 100 mg/ml, C1 = ozonated VCO 200 mg/ml, K2 = without ozonated VCO, A2 = ozonated VCO 50 mg/ml, B2 = ozonated VCO 100 mg/ml, C2 = ozonated VCO 200 mg/ml). Tissue's expression of TGF- β and neutrophil count were evaluated by immunohistochemistry test and hematoxylin & eosin (HE) staining on day 6 and 12 after skin graft.

Results : Significant differences were shown on tissue's expression of TGF- β and neutrophil count between control group and groups that were administered by ozonated VCO with dosage of 50 mg/ml, 100 mg/ml, and 200 mg/ml on day 6 and 12 after skin graft ($p < 0.5$).

Conclusion : Ozonated VCO was effective in improving full thickness skin graft wound healing, based on increased expression of TGF- β and decreased neutrophil count.

Keywords : Ozonated VCO, full thickness autologous skin graft, expression of TGF- β , neutrophil count.

PENDAHULUAN

Luka didefinisikan sebagai disrupsi/terganggunya kontinuitas lapisan epitel kulit ataupun mukosa yang disebabkan oleh kerusakan fisik dan/atau termal. Luka merupakan salah satu penyebab kematian pada anak-anak di seluruh dunia dan merupakan penyebab pada sekitar 950.000 kematian pada anak-anak dan remaja dibawah 18 tahun pada setiap tahunnya. Penyembuhan dan regenerasi luka adalah proses yang rumit dan terdiri dari tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi dan *remodeling* jaringan. Penyembuhan luka yang bermasalah sering mengakibatkan kontraksi dan jaringan parut; kontraksi yang berlebihan menyebabkan kontraktur yang dapat menyebabkan komplikasi yang dapat berdampak negatif pada kualitas hidup pasien.¹ Proses penyembuhan luka melibatkan interaksi sitokin, faktor pertumbuhan (*growth factors*), darah dan matriks ekstraseluler. Sitokin akan memicu penyembuhan luka melalui produksi komponen membrana basalis, mencegah terjadinya dehidrasi, meningkatkan inflamasi dan pembentukan dari jaringan granulasi. *Pathway* yang terlibat dalam proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor lokal dan sistemik, salah satunya berupa infeksi.²

Skin graft (tandur kulit) saat ini menjadi salah satu model terapi pilihan penyembuhan luka terutama pada luka yang tidak dapat disembuhkan menggunakan terapi agen topikal dan/atau pembalut luka. *Skin graft* adalah tindakan memindahkan sebagian atau seluruh ketebalan kulit dari satu tempat ke tempat lainnya dan akan terjadi revaskularisasi untuk menjamin kelangsungan hidup kulit yang dipindahkan tersebut.³ Berdasarkan ketebalan eksplan, *skin graft* dibagi menjadi

split-thickness skin graft (STSG) dan full thickness skin graft (FTSG).⁴ Faktor yang berperan dalam penyembuhan luka pada FTSG salah satunya adalah vaskularisasi yang cukup untuk dapat hidup sebelum dan setelah terjalin hubungan erat dengan jaringan resipien. Nutrisi pada *skin graft* dimulai dengan proses sirkulasi plasmatik dimana terjadi proses inhibisi plasma/serum dan oksigen ke dalam *graft*. Oksigen menjadi komponen penting dalam penanganan luka serta keberhasilan *skin graft*.^{3,5}

Virgin coconut oil merupakan produk olahan daging buah kelapa segar pada suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan dengan tujuan untuk mempertahankan kandungan penting dalam minyak kelapa.⁶ Kandungan utama VCO adalah asam lemak jenuh sekitar 90% dan asam lemak tak jenuh sekitar 10%. VCO memiliki kandungan antioksidan seperti tokoferol dan betakaroten serta sifat *moisturizer* yang menjaga kelembapan kulit serta meningkatkan hidrasi kulit.⁷ VCO terbukti meningkatkan jaringan granulasi, penurunan bermakna waktu re-epitelisasi, kadar GAG, total protein, heksosa, asam sialic dan elastin pada luka sehingga dapat meningkatkan laju penutupan luka pada luka yang mengalami *delayed wound healing* serta meningkatkan berbagai petanda luka pada luka *full-thickness wound* pada tikus. Jumlah total kolagen pada luka yang diterapi dengan VCO juga mengalami peningkatan signifikan. Didapatkan pula peningkatan kadar glikohidrolase, beta glukuronidase dan N-asetil-beta-glukosaminidase pada luka yang diterapi dengan VCO.^{8,9}

Ozon diklaim sebagai alternatif yang potensial untuk dijadikan agen yang berperan dalam penyembuhan luka pada kulit selain terapi konvensional yang sudah ada.⁶ Interaksi ozon terhadap jaringan kulit

menyebabkan inaktivasi bakteri, virus dan jamur, menstimulasi produksi antioksidan, mengurangi viskositas darah dan plasma, meningkatkan *erythrocyte membrane fluidity*, pelonggaran jaringan, merangsang aktivitas hemoglobin dan meningkatkan penyerapan sekaligus pelepasan oksigen, memperbaiki sirkulasi darah ke jaringan, menginduksi pembentukan jaringan kolagen, aktivasi jaringan granulasi, dan mempercepat epitelisasi (pertumbuhan sel kulit), serta peningkatan aktivitas fagositosis, dan aktivasi fibroblas.¹⁰

Pembentukan minyak ozon, diperoleh dengan membuat ozon dalam bentuk gas menjadi minyak dengan cara *cold-press* seperti minyak zaitun, minyak bunga matahari dan banyak asam lemak tak jenuh lainnya. Keuntungannya adalah umur simpan 2 tahun jika disimpan dalam lemari es berbeda dengan *ozonated water* yang memiliki waktu paruh 20 menit dengan suhu air 20°C dan meningkat dengan peningkatan suhu air.¹¹

TGF- β berfungsi kemotaksis dari fibroblas dan otot polos, dan memodulasi pembentukan kolagen dan kolagenase. Proses ini secara keseluruhan akan menyebabkan deposisi jaringan ikat baru kedalam lokasi luka yang dikenal sebagai fase proliferasi, dan setelah semua proses epithelialisasi, granulasi, dan neovaskularisasi selesai, akan diikuti oleh suatu proses *remodelling* untuk mengembalikan struktur yang baru terbentuk mendekati kondisi awalnya.¹²

Full thickness skin graft menjadi pilihan untuk menutup luka karena hasil yang baik. Namun perlu penelitian lebih lanjut mengenai proses penyembuhan luka pada FTSG untuk mengurangi penerimaan jaringan yang tidak merata atau tidak teratur yang mengakibatkan kontraktur berulang dan perbedaan pigmen. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui efek pemberian ozon topikal dalam bentuk *ozonated VCO* pada penyembuhan luka FTSG autolog tikus *Sprague Dawley*, yang ditinjau dari kadar TGF- β dan jumlah neutrofil.

METODE

Design, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental melibatkan dua grup kontrol dan enam grup intervensi dengan *group post-test only design* dilaksanakan periode Mei-Juni 2019. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan No. 54/EC/H/KEPK/FK-UNDIP/V/2019. Pembuatan *ozonated VCO* dilakukan di *Center Plasma for Research* Universitas Diponegoro, Semarang. Proses pembuatan luka dan penerapan FTSG autologus, serta proses pengambilan jaringan dilakukan di Laboratorium Hewan Universitas Brawijaya, Malang. Proses pembuatan preparat, pewarnaan HE serta pewarnaan imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi

Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Sampel penelitian

Besar sampel menurut WHO tiap kelompok minimal 5 ekor tikus dengan cadangan 10%. Digunakan 48 ekor tikus *Sprague Dawley* jantan, umur 2-3 bulan, kondisi sehat (bergerak aktif), dengan berat 250±50 gram, tidak ada abnormalitas yang tampak. Tikus dibagi secara acak menjadi 8 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Tikus dengan kecacatan dan menunjukkan perubahan perilaku selama aklimatisasi (tampak sakit dan tidak aktif) dikeluarkan dari penelitian.

Prosedur Penelitian

Ozon diperoleh dari laboratorium *Plasma Research* Universitas Diponegoro, yang didapatkan dari hasil generator ozon. Ozon yang dihasilkan akan dicampurkan ke dalam VCO. Pengaduk magnetis digunakan untuk memudahkan pencampuran ozon dengan VCO yang akan dijadikan bahan aktif pada *ozonated VCO*. *Ozone* dicampurkan ke dalam 100 cc VCO dengan aliran oksigen sebesar 0,1 L/menit dan konsentrasi ozon 3360 ppm. Pengukuran kadar ozon dalam *ozonated VCO* diukur dengan metode titrasi kalium iodida

Penelitian dilakukan dengan membuat model *full thickness skin graft* pada tikus. Pertama-tama dilakukan pengambilan area kulit sehat untuk *skin graft*. Setelah itu, dilakukan pemotongan jaringan lemak dan jaringan ikat yang berada dibawah *skin graft*. Setelah itu, dapat dilakukan penutupan *skin graft* pada area kulit yang lesi dengan dilakukan penjahitan *skin graft* secara interruptus pada tengah *skin graft*, keempat sudut *graft* dan dua jahitan pada masing-masing sisi *graft* dengan benang *T-lene 5.0*.

Setelah dilakukan FTSG, luka pada tikus dibersihkan dengan *normal saline* dan diberi perlakuan sesuai kelompok. Kelompok kontrol diberikan perlakuan penutupan luka dengan kassa lembab NaCl 0,9% selama 6 (K1) dan 12 (K2) hari. Kelompok perlakuan 1 (A) dioleskan *ozonated VCO* 50 mg/ml 1x sehari selama 6 (A1) dan 12 (A2) hari. Kelompok perlakuan 2 dioleskan *ozonated VCO* 100 mg/ml 1x sehari selama 6 (B1) dan 12 hari (B2). Kelompok perlakuan 3 (C) dioleskan *ozonated VCO* 200 mg/ml 1x sehari selama 6 (C1) dan 12 (C2) hari.

Euthanasia dilakukan pada tikus dengan bantuan Ketamine-Xylazine diikuti dengan dislokasi cervical. Pada tahapan ini, dilakukan penilaian ukuran *graft*, perlekatan jaringan, kontraktur, tanda-tanda infeksi akan dinilai. *Skin graft* direseksi sepanjang 0,5-1 cm dengan jaringan sekitarnya. Fascia (fascia dorsal superfisial) dan otot (*latissimus dorsi*) yang terletak dibawah *graft* juga direseksi bersamaan dengan *skin graft*. Sediaan kemudian dibuat preparat histologisnya dan diberi pewarnaan HE

kemudian dinilai dengan mikroskop cahaya. Penilaian dilakukan dengan metode rerata neutrofil pada jaringan *skin graft* dalam 4 lapangan pandang perbesaran 1000 x dan pengukuran rerata persentase ekspresi TGF- β terhadap *skin graft* dengan pewaranaan immunohistokimia.

Analisis

Analisis data hasil penelitian diolah dengan *software SPSS 25.0 for Windows*. Data yang diperoleh dari pengamatan penelitian berupa ekspresi TGF- β dan jumlah neutrofil dianalisis secara deskriptif dan dipresentasikan dalam bentuk tabel. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Data yang terdistribusi normal kemudian akan dilakukan uji hipotesis menggunakan uji *One-Way ANOVA* diikuti dengan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

HASIL

Kondisi Graft

Setelah dilakukan perlakuan *full thicknes skin graft*, dilakukan pengamatan perlakuan terhadap *graft* secara makroskopis pada hari ke-1, 6, dan 12.

Secara makroskopis, dilakukan pengamatan ukuran *graft*, perlekatan jaringan, kontraktur, tanda-tanda infeksi pada FTSG dari setiap kelompok. Pemberian *ozonated VCO* dengan berbagai dosis terhadap FTSG menimbulkan efek penyembuhan luka yang secara

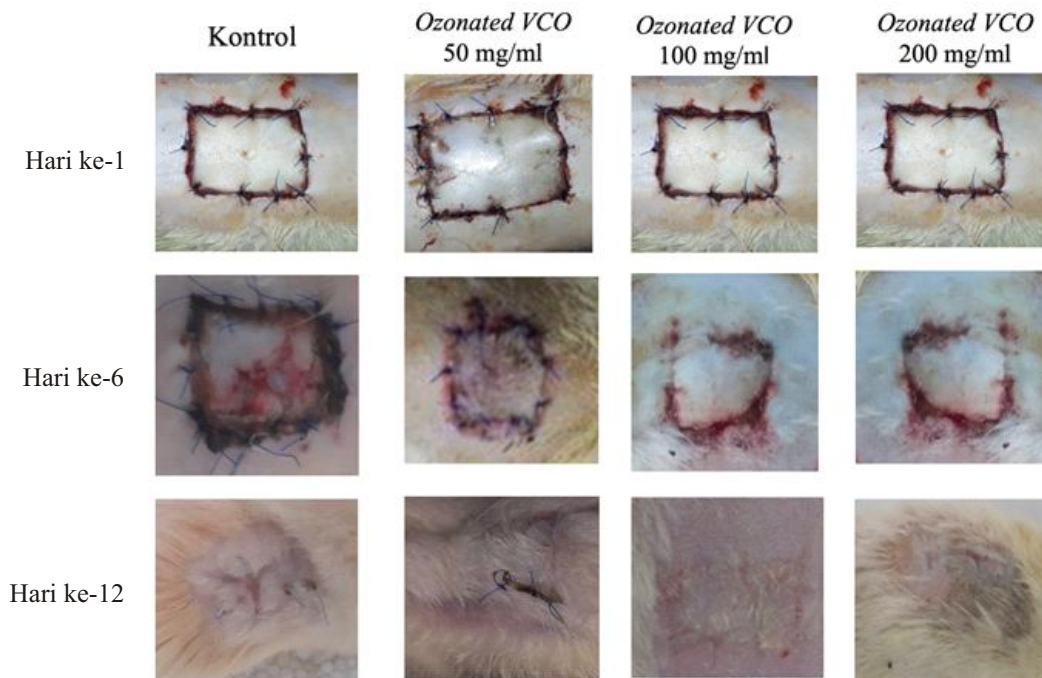
makroskopis lebih cepat. Secara makroskopis, penyembuhan tepi luka FTSG yang diberikan perawatan luka menggunakan *ozonated VCO* memiliki kerapatan luka yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok yang mendapat perawatan NaCl 0,9% pada FTSG. Proses penyembuhan luka dan kerapatan luka pada pemberian *ozonated VCO* menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)

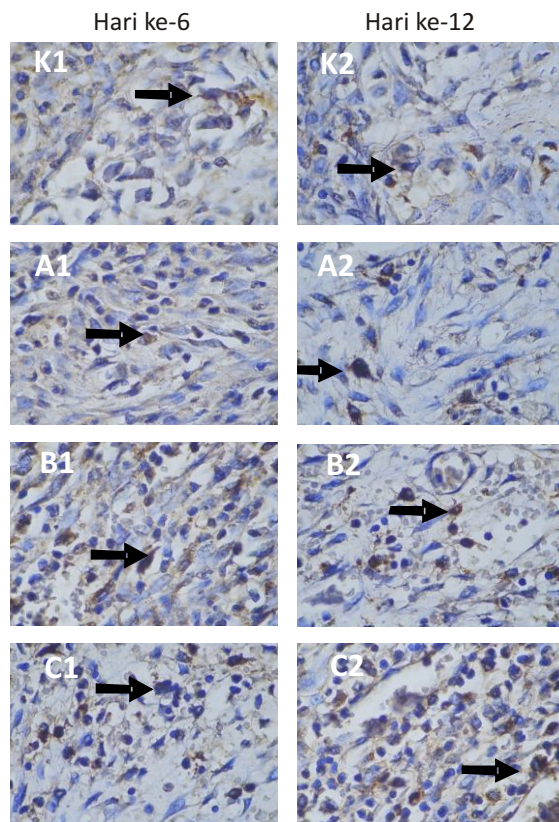
Setelah dilakukan pengambilan jaringan, dilakukan pengecatan immunohistokimia. Pembacaan preparat jaringan dengan pengecatan immunohistokimia dilakukan oleh ahli patologi pada setiap kelompok dengan *single blind*. Data yang didapatkan dilakukan perhitungan rerata presentase TGF- β terhadap *skin graft*.

Terdapat peningkatan ekspresi TGF- β pada kelompok perlakuan (A1, B1, dan C1) terhadap kelompok kontrol (K1) pada hari ke-6. Terdapat peningkatan ekspresi TGF- β pada kelompok perlakuan (A2, B2, dan C2) terhadap kelompok kontrol (K2) pada hari ke-12.

Tabel 1 menunjukkan rerata persentase ekspresi TGF- β pada jaringan FTSG. Data tersebut menunjukkan rerata ekspresi TGF- β pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding pada kelompok yang mendapat perlakuan. Rerata tertinggi hari ke - 6 dan 12 didapatkan pada kelompok C. *Median* pada kelompok K menunjukkan *median* terendah dibandingkan kelompok lainnya.



Gambar 1. Makroskopis Efek *Ozonated VCO* pada FTSG



Gambar 2. Ekspresi TGF- β (Pewarnaan IHC dengan pembesaran 1000x)

TABEL 1
Karakteristik data ekspresi TGF- β

Kelompok	Hari ke - 6		Hari ke - 12	
	Rerata \pm SD (%)	Median (%)	Rerata \pm SD (%)	Median (%)
K (kontrol)	8,20 \pm 1,30	8,00	9,20 \pm 1,30	9,00
A (dosis 50 mg/ml)	10,40 \pm 1,34	11,00	14,40 \pm 1,94	15,00
B (dosis 100 mg/ml)	13,80 \pm 2,86	14,00	16,40 \pm 2,07	17,00
C (dosis 200 mg/ml)	17,00 \pm 2,91	18,00	18,40 \pm 4,39	20,00

Uji normalitas dan homogenitas data dari masing-masing kelompok dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena sampel kurang dari 50. Uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada masing-masing kelompok sehingga dapat disimpulkan distribusi data ekspresi TGF- β terdistribusi normal dan homogen pada semua kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *One-Way ANOVA* untuk menguji hipotesis, yaitu adakah perbedaan bermakna antara lamanya perlakuan hari ke-6 dengan hari ke-12 terhadap ekspresi TGF- β .

Hasil uji *One-Way ANOVA* pada kelompok perlakuan hingga hari ke-6 didapatkan nilai $p = 0,001$; karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna ekspresi TGF- β pada kelompok perlakuan.

Selanjutnya digunakan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan B1 ($p = 0,023$); dan K1 dengan C1 ($p = 0,000$).

Hasil uji *One-Way ANOVA* pada kelompok perlakuan hingga hari ke-12 didapatkan nilai $p = 0,001$, karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna ekspresi TGF- β pada kelompok perlakuan. Selanjutnya digunakan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 dengan A2 ($p = 0,042$); K2 dengan B2 ($p = 0,002$); dan K2 dengan C2 ($p = 0,000$).

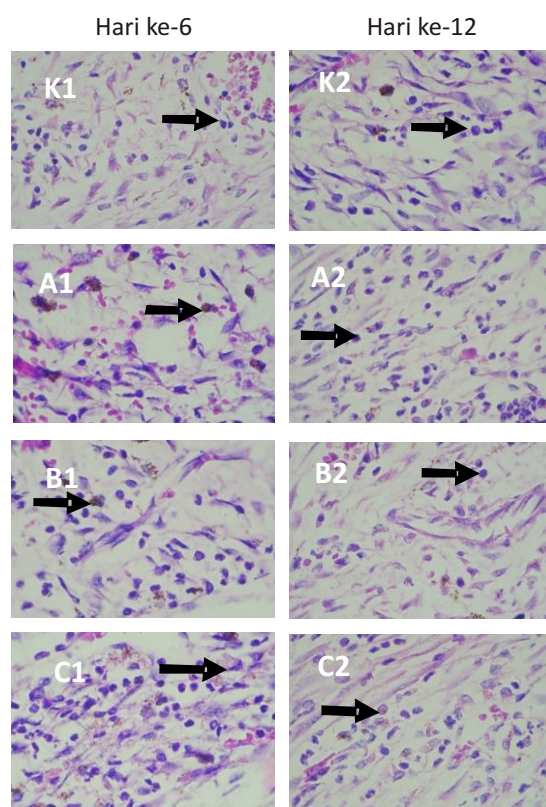
Hasil penelitian menunjukkan ekspresi TGF-β yang ditimbulkan sebagai efek perawatan luka dengan *Ozonated VCO* memiliki rerata lebih tinggi daripada kelompok kontrol yang mendapat perawatan NaCl 0,9% terhadap luka FTSG. Kelompok yang dilakukan pemberian *Ozonated VCO* dosis 50 mg/ml; 100 mg/ml dan 200 mg/ml menunjukkan ekspresi TGF-β yang lebih tinggi baik pada kelompok hari ke-6 maupun hari ke-12. Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi TGF-β kelompok hari ke-12 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok hari ke-6 dengan rerata tertinggi pada hari ke-12 terdapat pada kelompok perlakuan *ozonated VCO* dengan dosis 200 mg/ml (18,40 ± 4,39) dan pada kelompok hari ke-6 rerata ekspresi TGF-β tertinggi juga terdapat pada kelompok perlakuan *ozonated VCO* dosis

200 mg/ml (17,00 ± 2,91). Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan bermakna terhadap ekspresi TGF-β pada hari ke-6 ($p=0,001$) dan ke-12 ($p=0,001$). Hasil ini menunjukkan bahwa TGF-β akan muncul pada awal fase inflamasi dan akan terus meningkat hingga akhir fase proliferasi.

Neutrofil

Jumlah neutrofil didapatkan dari pemeriksaan terhadap jaringan yang telah dicat dengan HE dibawah mikroskop dengan menghitung rerata jumlah neutrofil yang ada di 4 lapangan pandang untuk masing-masing sampel penelitian.

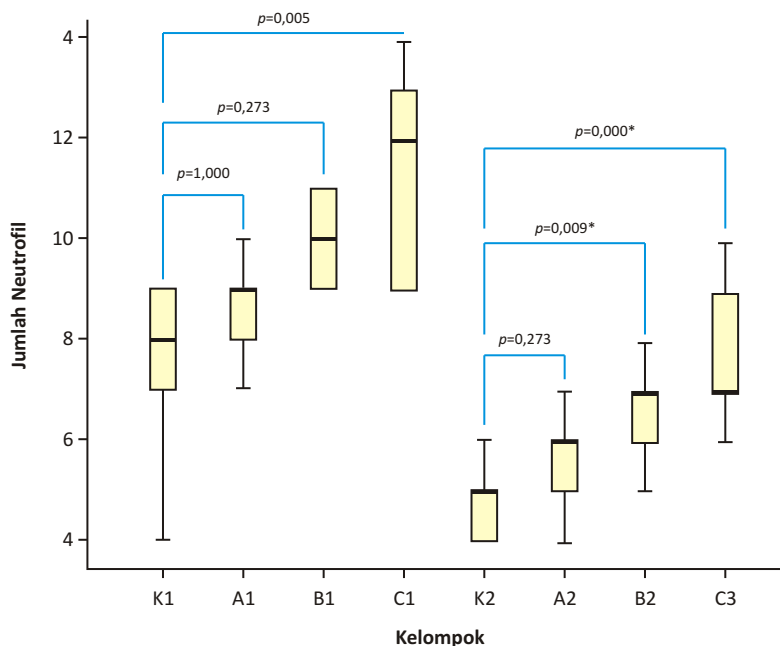
Presentase jumlah neutrofiil pada kelompok kontrol (K1) lebih rendah dibandingkan kelompok



Gambar 3. Jumlah Neutrofil (Pewarnaan HE dengan pembesaran 1000x)

TABEL 2
Karakteristik Data Jumlah Neutrofil

Kelompok	Hari ke – 6		Hari ke – 12	
	Rerata ± SD (%)	Median (%)	Rerata ± SD (%)	Median (%)
K (kontrol)	7,40 ± 2,07	8,00	4,60 ± 0,83	5,00
A (dosis 50 mg/ml)	8,60 ± 1,14	9,00	5,60 ± 1,14	6,00
B (dosis 100 mg/ml)	10,00 ± 1,00	10,00	6,60 ± 1,14	7,00
C (dosis 200 mg/ml)	11,40 ± 2,30	12,00	7,80 ± 1,64	7,00



Gambar 4. Grafik box plot data jumlah neutrofil

perlakuan (A1, B1, dan C1) pada hari ke-6. Persentase jumlah neutrofil pada kelompok kontrol (K2) lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan (A2, B2, dan C2) pada hari ke-12.

Tabel 2 menunjukkan rerata prosentase jumlah neutrofil pada jaringan FTSG. Dari data tersebut menunjukkan rerata jumlah neutrofil pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding pada kelompok yang mendapat perlakuan. Rerata tertinggi hari ke-6 dan 12 didapatkan pada kelompok C.

Box plot seperti yang terlihat pada gambar 4 menunjukkan sebaran median jumlah neutrofil pada masing-masing kelompok. Median pada kelompok K2 menunjukkan median terendah dibandingkan kelompok lainnya.

Uji normalitas dan homogenitas data dari masing-masing kelompok dilakukan dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk karena sampel kurang dari 50. Uji Shapiro-Wilk menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada masing-masing kelompok sehingga dapat disimpulkan distribusi data jumlah neutrofil terdistribusi normal dan homogen pada semua kelompok. Selanjutnya dilakukan uji One-Way ANOVA untuk menguji hipotesis, yaitu adakah perbedaan bermakna antara lamanya perlakuan hari ke-6 dengan hari ke-12 terhadap jumlah neutrofil.

Hasil uji One-Way ANOVA pada kelompok perlakuan hingga hari ke-6 didapatkan nilai $p=0,001$, karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan. Selanjutnya digunakan uji Post Hoc Bonferroni untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil uji Post Hoc Bonferroni didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan C1 ($p=0,005$).

Hasil uji One-Way ANOVA pada kelompok perlakuan hingga hari ke-12 didapatkan nilai $p=0,001$, karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan. Selanjutnya digunakan uji Post Hoc Bonferroni untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil uji Post Hoc Bonferroni didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 dengan B2 ($p=0,009$); dan K2 dengan C2 ($p=0,000$).

Hasil penelitian menunjukkan jumlah neutrofil yang ditimbulkan sebagai efek perawatan luka dengan ozonated VCO memiliki rerata lebih tinggi daripada kelompok kontrol yang mendapat perawatan NaCl 0,9% terhadap luka FTSG. Kelompok yang dilakukan pemberian ozonated VCO dosis 50 mg/ml; 100 mg/ml dan 200 mg/ml menunjukkan jumlah yang lebih tinggi baik pada kelompok hari ke-6 maupun hari ke-12. Pada penelitian ini didapatkan rerata jumlah neutrofil kelompok hari ke-12 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok hari ke-6 dengan rerata tertinggi pada hari ke-6 terdapat pada kelompok perlakuan ozonated VCO dengan dosis 200 mg/ml ($11,40 \pm 2,30$) dan pada kelompok hari ke-12 rerata jumlah neutrofil tertinggi juga terdapat pada kelompok perlakuan ozonated VCO dosis 200 mg/ml ($7,80 \pm 1,64$).

PEMBAHASAN

Efek ozonated VCO Dosis Bertingkat terhadap Makroskopis Full Thickness Skin Graft (FTSG)

Proses FTSG berjalan dengan lancar tanpa kendala berarti dan dilakukan dalam satu waktu bersamaan sehingga meminimalisir bias. Pemberian ozonated VCO

dengan berbagai dosis terhadap FTSG menimbulkan efek penyembuhan luka yang secara makroskopis lebih cepat. Secara makroskopis, penyembuhan tepi luka FTSG yang diberikan perawatan luka menggunakan *ozonated VCO* memiliki kerapatan luka yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok yang mendapat perawatan NaCl 0,9% pada FTSG.

Takegraft sangat dipengaruhi dari sirkulasi darah yang adekuat dan transport oksigen yang cukup. Putusnya pembuluh darah saat perlakuan FTSG akan membuat graft donor berisiko menjadi daerah iskemik.¹³ Pada penelitian ini didapatkan *graft* tetap vital dan tumbuh dengan baik. *Take FTSG* yang diberi perlakuan *ozonated VCO* menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian yang membuktikan bahwa *ozonated VCO* dapat meningkatkan sirkulasi darah dan *transport* oksigen ke jaringan iskemik.¹⁴

Efek *Ozonated VCO* Dosis Bertingkat pada Kadar TGF- β

Peningkatan ekspresi TGF- β yang ditimbulkan oleh ozon sesuai dengan teori yang mendasari bahwa ozon meningkatkan *growth factor* secara endogen sehingga menstimulasi pertumbuhan pembuluh darah. Kadar TGF- β ditemukan lebih tinggi pada tepi lesi yang sedang mengalami proses re-epitelialisasi dan *remodeling*.¹⁵⁻¹⁷ Hal ini ditemukan pula pada ukuran luka, dimana didapatkan adanya penurunan ukuran luka yang signifikan pada tikus dengan terapi ozon dibandingkan dengan terapi standar.

Efek *Ozonated VCO* Dosis Bertingkat pada Jumlah Neutrofil

Jumlah neutrofil jaringan akan mengalami peningkatan pesat pada fase inflamasi dan mengalami penurunan pada akhir fase inflamasi karena proses apoptosis dan fagositosis. Setelah fase inflamasi, proses penyembuhan luka akan berlanjut ke fase proliferasi, dimana jumlah neutrofil jaringan sudah mengalami penurunan pesat. Jumlah neutrofil yang berlebihan akan memperpanjang fase inflamasi yang dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka dan menimbulkan komplikasi.^{17,18}

Pemeriksaan pada hari ke-6 menunjukkan adanya jumlah neutrofil yang tidak terlalu tinggi dan menurun pada hari ke-12. Hal ini mengindikasikan bahwa pada hari ke-6 proses penyembuhan luka sudah mulai memasuki awal proliferasi, dimana jumlah neutrofil mulai menurun karena sebagian besar neutrofil telah mengalami apoptosis dan difagosit oleh makrofag.

Turunnya jumlah neutrofil mengindikasikan selesainya fase inflamasi dan dimulainya fase proliferasi.¹⁹ *Ozonated VCO* dosis 200 mg/ml terbukti efektif menekan jumlah neutrofil paling banyak dibandingkan kelompok *ozonated VCO* dosis 50 mg/ml; 200 mg/ml; dan kelompok kontrol bila dilihat di hari

ke-6. Segera setelah jumlah neutrofil turun maka proses penyembuhan luka memasuki fase proliferasi. Semakin sedikit jumlah neutrofil jaringan, semakin cepat jaringan mengalami proliferasi dan risiko pemanjangan fase inflamasi semakin rendah. Seiring dengan makin cepatnya jaringan masuk ke dalam proses proliferasi, waktu penyembuhan luka juga akan semakin pendek.²⁰

Keterbatasan

Peneliti juga menyadari masih banyak keterbatasan penelitian yang harus diperbaiki untuk melengkapi dan menyempurnakan penelitian ini. Salah satu keterbatasan penelitian ini karena diuji hanya pada beberapa mediator inflamasi. Akan lebih baik penelitian mendatang dapat dilakukan pada beberapa mediator inflamasi lain seperti IL-6, IL-10, TNF- α .

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek terapi *ozonated VCO* pada luka. Pada penelitian selanjutnya diharapkan dapat meneliti efek dan dosis toksisitas dari *ozonated VCO*.

Selain itu penelitian ini dilakukan pada media hewan coba tikus, tidak menutup kemungkinan media penelitian dapat ditingkatkan menjadi uji klinis kepada manusia.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, *ozonated VCO* dosis bertingkat efektif terhadap proses penyembuhan luka *full thickness skin graft autologus* tikus *Sprague Dawley* ditinjau dari makroskopis luka, ekspresi TGF- β dan jumlah neutrofil dan dapat ditarik simpulan: (1) *Ozonated VCO* efektif dalam meningkatkan respon penyembuhan luka FTSG ditinjau peningkatan ekspresi TGF- β pada hari ke-12 dibandingkan hari ke-6 perawatan. (2) *Ozonated VCO* efektif dalam meningkatkan respon penyembuhan luka FTSG ditinjau dari penurunan jumlah neutrofil pada hari ke-12 dibandingkan hari ke-6 perawatan.

Ozonated VCO dengan dosis 200 mg/ml paling efektif dibandingkan dengan dosis 50 mg/ml dan 100 mg/ml dalam proses penyembuhan luka *full thickness skin graft*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11452260>.
2. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - a review. *BioMedicine*. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615539>.
3. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42
4. Degli AI, Ginelli E, Mazzacane B, et al. Effectiveness of a Short-

- Term Treatment of Oxygen–Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. *Case Rep Med*. 2016;2016: 9528572
5. Wyatt J. *Forensic Medicine*. New York: Oxford University Press; 2011. p 138
 6. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, *et al*. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair and Regeneration*. 2010;19(1): 107–15
 7. Coşkun S, Güleç EG, Balabanlı B, Acartürk F. Effects of epidermal growth factor on lipid peroxidation and nitric oxide levels in oral mucosal ulcer healing: a time-course study. *Surg Today*. 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593476>.
 8. Diegelmann RF. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283–9
 9. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma*. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415964>.
 10. Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators of inflammation*, 2010, 610418. <https://doi.org/10.1155/2010/610418>
 11. Pai SA, Gagangras SA, Kulkarni SS, Majumdar AS. Potential of ozonated sesame oil to augment wound healing in rats. *Indian J Pharm Sci*. 2014;76(1):87–92.
 12. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by non invasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:273475
 13. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–229.
 14. Yuniati R, Subchan P, Riawan W, *et al*. Topical ozonated virgin coconut oil improves wound healing and increases HSP90 α , VEGF-A, EGF, bFGF and CD34 in diabetic ulcer mouse model of wound healing [version 2; peer review: 1 approved with reservations, 1 not approved]. *F1000Research* 2021, 9:580 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.22525.2>)
 15. De Monte A, Gori C. Major ozonated autohemotherapy in the treatment of limb ulcers not responding to conventional therapy. Vol. 10, *International Journal of Ozone Therapy*. 2011;10:85–98
 16. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;2(7):379–388
 17. Borges GÁ, Elias ST, da Silva SMM, *et al*. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J Cranio-Maxillofacial Surg [Internet]*. 2017;45(3):36470. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.005>.
 18. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci*. 2009/09/04. 2009;122(Pt 18):3209–13.
 19. Orsted Heather L. *et al*. KDH. *Skin: Anatomy, Physiology and Wound Healing*. Canada: Canadian Association of Wound Care; 2018. p. 7–23.
 20. Shah JMY, Omar E, Pai DR. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg [Internet]*. 2012 May [cited 2018 Dec 17];45(2):220–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162220>.



Original Article

Dry Eyes Syndrome pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Desti Putri Setyorini¹, Arief Wildan², Trilaksana Nugroho²,
Hari Peni Julianti³, Heri Nugroho Hario Seno⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.592>

Diajukan: 09 Juni 2021
Diterima: 21 September 2021

Afiliasi Penulis:
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Desti Putri Setyorini
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
destisetyorini8@gmail.com

Latar belakang : Penderita diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) berisiko mengalami komplikasi *dry eyes syndrome* (DES) akibat efek neuropati perifer, neuropati otonom, stres oksidatif, dan disfungsi metabolik. *Dry Eyes Syndrome* dapat menurunkan kualitas hidup dan jika dibiarkan dapat menimbulkan kebutaan sehingga diperlukan upaya pencegahan DES dengan mengendalikan faktor-faktor yang berhubungan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional*. Subjek yang memenuhi kriteria diwawancarai menggunakan kuesioner, diperiksa menggunakan *slit lamp*, dilanjutkan wawancara mendalam. Beberapa data juga didapatkan dari rekam medis. Subjek didiagnosis mengalami DES apabila skor OSDI >12 dan *Schirmer* <10 mm.

Hasil : Jumlah seluruh subjek pada penelitian ini yaitu 42 subjek dengan 19 subjek (45,2%) mengalami DES dan 23 subjek lainnya (54,8%) tidak mengalami DES. Retinopati diabetika memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2 ($p=0,009$). Sedangkan usia, jenis kelamin, tingkat pengetahuan, aksesibilitas terhadap layanan kesehatan, jenis pekerjaan, tingkat ekonomi, paparan asap rokok, lamanya menderita DM, pengendalian DM, dan riwayat dislipidemia tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Retinopati diabetika menjadi faktor risiko yang paling dominan (OR 5,700, 95%CI: 1,364–23,821).

Simpulan : Retinopati diabetika merupakan faktor risiko DES pada penderita DM tipe 2 sekaligus menjadi faktor yang paling dominan di antara faktor-faktor lain yang diteliti pada penelitian ini.

Kata kunci : diabetes melitus tipe 2; *dry eyes syndrome*; faktor risiko

Dry Eyes Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Background : Type 2 diabetes mellitus patients have risk to suffer from dry eyes syndrome (DES), caused by peripheral and autonomic neuropathy, oxidative stress, and metabolic dysfunction. DES can reduce the patient's quality of life then it could induce blindness if the patient didn't get any therapy for DES. It is important to prevent DES by controlling its risk factors. The objectives of this study was to investigate risk factors of DES in patients with type 2 DM.

Methods : This was cross-sectional study. Subjects were examined by using questionnaire and slit lamp, then followed by deep interview. This study was also using subject's medical record to complete the required data. Subjects were diagnosed to suffer DES if OSDI score >12 and Schirmer score <10mm. Results were analyzed using statistic software.

Results : There were 42 subjects, which were 19 subjects (45,2%) suffered from DES where as another 23 subjects (54,8%) didn't. There was significant relation between diabetic retinopathy ($p=0.009$) and DES in patients with type 2 DM (OR 5.700, 95% CI:1.364–23.821). However, age, gender, level of knowledge, accessibility to health provider, occupation, economic level, smoke exposure, duration of diabetic, diabetic controlling, and history of dyslipidemia had no significant relations with DES in patients with type 2 diabetes mellitus.

Conclusion : There is a significant relation between diabetic retinopathy and DES in patients with type 2 DM. Diabetic retinopathy is the most dominant risk factor among the other factors in this study.

Keywords : dry eyes syndrome; risk factors; type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Angka kejadian diabetes melitus (DM) di Indonesia cenderung meningkat dan diperkirakan mencapai 21,3 juta penduduk pada tahun 2030.^{1,2} Penderita DM tipe 2 berisiko mengalami komplikasi *dry eyes syndrome* (DES) akibat efek neuropati perifer, neuropati otonom, stres oksidatif, dan disfungsi metabolik yang dapat mengganggu proses lakrimasi serta meningkatkan osmolaritas tear film dan inflamasi subakut dari permukaan okuler.³⁻⁸ Penelitian pada 199 penderita DM tipe 2, ditemukan 54,3% mengalami DES.⁹ *Dry Eyes Syndrome* lebih sering terjadi pada wanita dan usia lebih dari 60 tahun.⁴ *Dry Eyes Syndrome* diperparah dengan kontrol glukosa darah yang buruk dan adanya retinopati diabetika proliferasi.^{3,4,9} Peningkatan kadar kolesterol juga dapat menyebabkan disfungsi kelenjar Meibom sehingga meningkatkan risiko terjadinya DES.¹⁰ Prevalensi DES pada orang yang bekerja di luar ruangan lebih tinggi karena lebih sering terpapar panas, cahaya matahari, dan angin.¹¹ Kebiasaan merokok juga dapat meningkatkan kejadian DES.⁵ Belum ada penelitian yang menganalisis kondisi dislipidemia, jenis pekerjaan, dan kebiasaan merokok secara khusus pada populasi DM tipe 2.

Patogenesis DES pada DM tipe 2 merupakan proses yang kompleks. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan beberapa faktor dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2 dan mengetahui faktor risiko yang paling dominan. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi pertimbangan pentingnya skrining DES dengan kuesioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) dan pemeriksaan *Schirmer* sebagai bagian dari pemeriksaan mata pada penderita DM tipe 2 agar diagnosis dan inisiasi pengobatan juga dapat dilakukan

lebih dini. Upaya ini diharapkan dapat menurunkan kejadian DES pada penderita DM tipe 2 serta komplikasinya.¹²

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Subjek penelitian merupakan penderita DM tipe 2 yang mengikuti kegiatan Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) di Puskesmas Gunungpati dan Klinik Pratama Graha Syifa, Semarang. Pengambilan data dilakukan pada kegiatan prolanis bulan Juni–Agustus 2020 menggunakan metode *purposive sampling*. Jumlah seluruh subjek penelitian adalah 42 orang dengan perhitungan besar subjek minimal adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah perkiraan kasus

Z_{α} = derivat baku alfa (1,96)

P = proporsi DES pada penderita DM berdasarkan penelitian sebelumnya (54%)

Q = 1-P (46%)

d = ketepatan relatif yang diinginkan (25%)

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus tersebut, didapatkan sebanyak 15 kasus. Diasumsikan prevalensi retinopati diabetik 54%, maka jumlah subjek penelitian minimal yang diperlukan adalah:

$$\frac{100}{54} \times 15 = 27,78 \approx 28 \text{ subjek pasien DM tipe 2}$$

Pengambilan data didapatkan 42 subjek pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria penelitian antara lain berusia 40 tahun, tidak terdapat kelainan mata luar/infeksi mata/riwayat operasi mata/penyakit autoimun, tidak mengkonsumsi obat golongan antihistamin/atropin/antidepresan, bukan pengguna lensa kontak, dan tidak memiliki gangguan mental yang menyebabkan kesulitan berkomunikasi. Subjek didiagnosis mengalami DES apabila skor OSDI >12 dan skor *Schirmer* <10 mm. Data yang diambil meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pengetahuan, aksesibilitas terhadap layanan kesehatan, jenis pekerjaan, tingkat ekonomi, paparan asap rokok, lamanya menderita DM, pengendalian DM, retinopati diabetika, dan riwayat dislipidemia dari wawancara menggunakan kuesioner, pemeriksaan *slit lamp*, dan rekam medis. Selain itu juga dilakukan wawancara mendalam pada beberapa subjek.

Untuk mencegah terjadinya bias, jawaban kuesioner dibuat pilihan ganda. Pengisian kuesioner tidak dilakukan sendiri oleh subjek penelitian, melainkan dipandu oleh peneliti sehingga peneliti dapat melakukan *cross-check* terhadap jawaban subjek. Selain itu juga dilakukan pengecekan kecocokan data yang didapatkan dari kuesioner dengan data yang tercatat dalam rekam medis.

Metode statistik yang digunakan pada penelitian ini meliputi analisis univariat, bivariat, penghitungan rasio prevalens (RP), dan analisis multivariat. Analisis univariat disajikan dalam bentuk tabel untuk menghasilkan distribusi dan persentase dari tiap variabel. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* atau *Fisher exact* dengan variabel dianggap berhubungan bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Penghitungan nilai RP dengan interpretasi variabel merupakan faktor risiko jika $RP > 1$. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik karena variabel bebas berupa skala kategorial sedangkan variabel terikat berupa skala nominal. Analisis multivariat ini dilakukan untuk mengetahui variabel yang paling dominan yaitu dengan melihat nilai $\text{Exp}(B)$ pada variabel dengan nilai $p < 0,05$. Adapun proses analisis data menggunakan *software* statistik pada komputer. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan seluruh subjek penelitian sudah menandatangani lembar *informed consent*.

HASIL

Terdapat 42 subjek penelitian dengan karakteristik seperti tercantum pada Tabel 1. Subjek lebih banyak yang berusia ≥ 60 tahun, jenis kelamin wanita, tingkat pengetahuan baik, aksesibilitas terhadap layanan kesehatan terjangkau, jenis pekerjaan lebih sering di dalam ruangan tanpa AC, tingkat ekonomi cukup, tidak sering terpapar asap rokok, lamanya menderita DM <10

tahun, DM tidak terkontrol, adanya retinopati diabetika, dan tidak ada riwayat dislipidemia. Dari 42 subjek penelitian, 19 orang (45,2%) mengalami DES.

Tabel 2 menunjukkan hubungan faktor-faktor yang diteliti dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Berdasarkan hasil uji *Chi-Square*, didapatkan bahwa secara statistik usia ($p=0,516$), tingkat pengetahuan ($p=0,555$), paparan asap rokok ($p=0,432$), dan riwayat dislipidemia ($p=0,155$) tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Sedangkan retinopati diabetika ($p=0,009$) memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM dengan nilai rasio prevalens lebih dari 1 (RP=2,813; 95%CI 1,461–23,299) menunjukkan bahwa retinopati diabetika merupakan faktor risiko terjadinya DES pada penderita DM tipe 2. Adapun berdasarkan hasil uji *Fisher exact* pada data yang tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*, didapatkan bahwa secara statistik jenis kelamin ($p=1,000$), aksesibilitas terhadap layanan kesehatan ($p=1,000$), jenis pekerjaan ($p=0,644$), tingkat ekonomi ($p=0,105$), lamanya menderita DM ($p=0,707$), dan pengendalian DM ($p=0,305$) tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2.

Hasil analisis multivariat yang tercantum pada Tabel 3 menunjukkan bahwa retinopati diabetika merupakan faktor risiko DES yang paling dominan di mana subjek DM tipe 2 yang mengalami retinopati diabetika menjadi 5,7 kali lebih berisiko mengalami DES daripada subjek DM tipe 2 yang tidak mengalami retinopati diabetika.

DISKUSI

Sampel yang dipilih dari populasi yang sudah ditentukan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan karakteristik subjek penelitian yaitu pada populasi DM tipe 2. Hasil penelitian juga dapat diterapkan pada situasi dan kondisi lingkungan lain serta tidak terbatas oleh waktu tertentu, mengingat penyakit ini tidak dipengaruhi oleh faktor ekologis. Pengambilan data dilakukan pada kegiatan prolanis dimana mayoritas subjek penelitian merupakan lansia sehingga kemungkinan terjadi *bias recall*. Untuk mengatasi bias tersebut pengambilan data dilakukan dengan memandu secara langsung subjek penelitian dalam menjawab kuesioner dengan pilihan jawaban yang tersedia, serta dilakukan *cross check* dengan sumber data yang lain.

Usia

Usia lanjut menjadi faktor predisposisi kejadian DES karena terjadi peningkatan penggunaan obat baik topikal maupun sistemik, kelemahan palpebral, perubahan hormon terutama pada wanita menopause, kondisi inflamasi sistemik, dan peningkatan stress oksidatif.¹³

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Variabel		f	%
Usia	≥60 tahun	22	52,4%
	<60 tahun	20	47,6%
Jenis Kelamin	Wanita	35	83,3%
	Pria	7	16,7%
Tingkat pengetahuan	Pengetahuan buruk	13	31,0%
	Pengetahuan baik	29	69,0%
Aksesibilitas terhadap layanan kesehatan	Tidak terjangkau	8	19,0%
	Terjangkau	34	81,0%
Jenis pekerjaan	Sering di luar ruangan/dalam ruangan dengan AC	5	11,9%
	Sering di dalam ruangan tanpa AC	37	88,1%
Tingkat ekonomi	Tingkat ekonomi kurang	7	16,7%
	Tingkat ekonomi cukup	35	83,3%
Paparan asap rokok	Sering terpapar asap rokok	15	35,7%
	Tidak sering terpapar asap rokok	27	64,3%
Lamanya menderita DM	≥10 tahun	9	21,4%
	<10 tahun	33	78,6%
Pengendalian DM	DM tidak terkendali	32	76,2%
	DM terkendali	10	23,8%
Retinopati diabetika	Ya	24	57,1%
	Tidak	18	42,9%
Riwayat dislipidemia	Ya	13	31,0%
	Tidak	29	69,0%
DES	Ya	19	45,2%
	Tidak	23	54,8%

Keterangan: f (frekuensi)

Penelitian ini mendapatkan bahwa secara statistik usia tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Penelitian Sharma dan Paiva menyebutkan bahwa prevalensi DES meningkat pada pria maupun wanita setelah usia 50 tahun.^{13,14} Adapun karakteristik subjek pada penelitian ini mayoritas berusia lebih dari 50 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa baik subjek yang berusia <60 tahun maupun 60 tahun sebagaimana batasan kelompok usia yang digunakan pada penelitian ini, kedua kelompok usia tersebut memiliki risiko yang sama untuk mengalami DES. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Manaviat yang menyebutkan bahwa meskipun DES lebih sering terjadi pada usia lanjut, tidak

terdapat hubungan yang signifikan antara usia lanjut dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2.⁹

Jenis Kelamin

Penelitian ini menunjukkan bahwa secara statistik jenis kelamin tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2, sesuai dengan penelitian Manaviat yang menyebutkan bahwa meskipun DES lebih sering terjadi pada wanita, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin wanita dengan kejadian DES.⁹ Penelitian Yeh dan Erdem menyebutkan bahwa penggunaan estrogen sebagai *Hormone Replacement Therapy* (HRT) pada wanita menopause juga berperan

TABEL 2
Hubungan Faktor yang Diteliti dengan Kejadian DES pada Penderita DM Tipe 2

Variabel	DM Tipe 2				p	RP	95% CI (min – max)
	DES		DES				
	f	%	f	%			
Usia							
≥60 tahun	11	50,0%	11	50,0%	0,52 ^X	1,25	0,44 – 5,10
<60 tahun	8	40,0%	12	60,0%			
Jenis Kelamin							
Wanita	16	45,7%	19	54,3%	1,00 ^ψ	1,07	0,22 – 5,78
Pria	3	42,9%	4	57,1%			
Tingkat pengetahuan							
Pengetahuan buruk	5	38,5%	8	61,5%	0,56 ^X	0,80	0,18 – 2,54
Pengetahuan baik	14	48,3%	15	51,7%			
Aksesibilitas terhadap layanan kesehatan							
Tidak terjangkau	4	50,0%	4	50,0%	1,00 ^ψ	1,13	0,28 – 5,92
Terjangkau	15	44,1%	19	55,9%			
Jenis pekerjaan							
Sering di luar ruangan/dalam ruangan dengan AC	3	60,0%	2	40,0%	0,64 ^X	1,39	0,29 – 13,21
Sering di dalam ruangan tanpa AC	16	43,2%	21	56,8%			
Tingkat ekonomi							
Kurang	1	14,3%	6	85,7%	0,11 ^ψ	0,28	0,02 – 1,45
Cukup	18	51,4%	17	48,6%			
Paparan asap rokok							
Sering terpapar	8	53,3%	7	46,7%	0,43 ^X	1,31	0,47 – 5,93
Tidak sering terpapar	11	40,7%	16	59,3%			
Lamanya menderita DM							
≥10 tahun	5	55,6%	4	44,4%	0,71 ^ψ	1,31	0,38 – 7,49
<10 tahun	14	42,4%	19	57,6%			
Pengendalian DM							
DM tidak terkendali	16	50,0%	16	50,0%	0,31 ^ψ	1,67	0,51 – 10,67
DM terkendali	3	30,0%	7	70,0%			
Retinopati diabetika							
Ya	15	62,5%	9	37,5%	0,01 ^{X*}	2,81	1,46 – 23,30
Tidak	4	22,2%	14	77,8%			
Riwayat dislipidemia							
Ya	8	61,5%	5	38,5%	0,16 ^X	1,17	0,39 – 7,87
Tidak	11	37,9%	18	62,1%			

Keterangan : f (frekuensi); RP (rasio prevalens); CI (*Confidence Interval*); ^XUji *Chi-Square*; ^ψUji *Fisher exact*; *Signifikan

TABEL 3

Analisis Multivariat Faktor yang Memperlihatkan Hubungan Bermakna dengan Kejadian DES pada Penderita DM Tipe 2

	Variabel	p	OR	95% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Tahap 1	Tingkat Ekonomi	0,13	0,16	0,02	1,68
	Retinopati Diabetika	0,03	5,26	1,23	22,46
	Riwayat Dislipidemia	0,27	2,35	0,51	10,81
Tahap 2	Tingkat Ekonomi	0,13	0,17	0,02	1,69
	Retinopati Diabetika	0,02*	5,70	1,36	23,82

Keterangan : OR (*odd ratio*); *Signifikan

dalam meningkatkan kejadian DES pada wanita *post-menopause* karena menyebabkan degenerasi kelenjar lakrimal dan Meibom.^{15,16} Karakteristik subjek pada penelitian ini yaitu mayoritas wanita berusia lebih dari 50 tahun sehingga kemungkinan sudah mengalami menopause. Terdapat kemungkinan subjek menggunakan HRT yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Oleh karena itu diperlukan penelitian yang menganalisis lebih lanjut mengenai penggunaan HRT sebagai faktor risiko DES pada penderita DM tipe 2.

Tingkat Pengetahuan

Penelitian ini menunjukkan secara statistik tingkat pengetahuan tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Sebagian besar subjek pada penelitian ini sudah memiliki tingkat pengetahuan yang baik terhadap kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Pengetahuan merupakan domain yang sangat penting dalam membentuk tindakan seseorang. Menurut teori Bloom, terdapat 6 tingkatan pengetahuan dalam domain kognitif.¹⁷ Pada penelitian ini, kemungkinan mayoritas subjek memiliki pengetahuan baik hanya sampai pada tingkatan tahu (*know*) ataupun memahami (*comprehension*). Meskipun subjek memiliki pengetahuan yang baik, belum tentu subjek tersebut menerapkan pengetahuan yang dimiliki untuk mencegah dan mengelola DES pada penderita DM tipe 2.

Aksesibilitas terhadap Layanan Kesehatan

Aksesibilitas terhadap layanan kesehatan ditentukan berdasarkan 3 komponen meliputi jarak, waktu, dan ketersediaan transportasi umum. Hampir seluruh subjek pada penelitian dapat menjangkau layanan kesehatan baik puskesmas maupun klinik dokter dengan mudah. Hasil penelitian menunjukkan secara statistik aksesibilitas terhadap layanan kesehatan tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Persepsi sehat-

sakit berhubungan erat dengan perilaku pencarian pengobatan. Menurut Soekidjo dalam bukunya menyebutkan bahwa, terdapat 6 respon seseorang apabila sakit yaitu: 1) *No action*, 2) *Self treatment*, 3) *Traditional remedy*, 4) *Chemist shop*, 5) Mencari pengobatan ke asilitas pelayanan kesehatan seperti puskesmas dan rumah sakit, 6) *Private medication*. Apabila persepsi sehat-sakit masyarakat belum sama dengan konsep sehat-sakit oleh tenaga medis, jelas masyarakat belum tentu atau tidak mau menggunakan fasilitas yang diberikan.¹⁸ Dengan berpedoman pada konsep tersebut, dapat diketahui bahwa meskipun aksesibilitas terhadap layanan kesehatan terjangkau, belum tentu masyarakat menggunakan fasilitas tersebut. Hasil penelitian ini kemungkinan juga dipengaruhi oleh perilaku dan pola pikir subjek penelitian dalam hal perbedaan konsep sehat-sakit.

Jenis Pekerjaan

Subjek dikategorikan berdasarkan kelompok pekerjaannya menjadi kelompok yang sering bekerja di luar ruangan ataupun di dalam ruangan menggunakan AC dan subjek yang sering bekerja di dalam ruangan tanpa menggunakan AC. Pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik jenis pekerjaan tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Mayoritas subjek penelitian ini merupakan wanita usia lansia, akibatnya hampir seluruh subjek saat ini menjadi ibu rumah tangga yang lebih sering menghabiskan waktunya di rumah.

Tingkat Ekonomi

Sebagian besar subjek memiliki tingkat ekonomi yang cukup. Meskipun kebutuhan ekonomi sudah tercukupi, terdapat 51,4% di antaranya yang masih mengalami DES. Pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik tingkat ekonomi tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Penderita DES memerlukan pengeluaran untuk

konsultasi dengan dokter, mendapatkan tatalaksana DES, dan memenuhi nutrisi penunjang.¹³ Semua subjek pada penelitian ini telah menggunakan asuransi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sehingga pengeluaran untuk mendapatkan pelayanan kesehatan bukan menjadi masalah bagi subjek.

Konsumsi asam lemak omega-3 dapat menurunkan laju evaporasi air mata, meredakan gejala DES, dan meningkatkan sekresi air mata.¹⁹ Pada penelitian ini tidak terdapat data mengenai penggunaan pendapatan untuk mencukupi kebutuhan nutrisi tersebut dalam upaya untuk mencegah dan mengelola DES pada penderita DM tipe 2 sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut yang menganalisis hal tersebut.

Paparan Asap Rokok

Merokok dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan tear film akibat proses peroksidasi lipid. Diketahui bahwa tingkat peroksidasi lipid pada perokok lebih tinggi daripada bukan perokok. Selain itu, merokok juga dapat mengubah pola protein dari air mata. Mekanisme ini menunjukkan bahwa merokok dapat menimbulkan efek samping pada lapisan *tear film* dan permukaan bola mata sehingga memicu DES, yang mana gejala DES semakin memburuk seiring dengan kebiasaan merokok yang sudah lama.²⁰ Selain kebiasaan merokok itu sendiri, asap rokok yang mengenai permukaan bola mata juga menimbulkan iritasi pada mata yang menyebabkan hilangnya komponen *growth factor* yang dibutuhkan dalam proses diferensiasi epitel.²⁰

Berdasarkan sering atau tidaknya subjek terkena paparan asap rokok, didapatkan bahwa secara statistik paparan asap rokok tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan paparan asap rokok saja tanpa memiliki kebiasaan merokok atau paparan asap rokok dengan durasi yang tidak begitu lama tidak cukup untuk meningkatkan risiko DES pada penderita DM tipe 2. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai batasan durasi paparan rokok yang dapat meningkatkan risiko kejadian DES.

Lamanya Menderita DM

Berdasarkan pengelompokan durasi menderita DM dengan batasan 10 tahun, pada penelitian ini didapatkan bahwa hanya sebagian kecil yang telah menderita DM selama lebih dari 10 tahun, di mana 55,6% di antaranya mengalami DES. Meskipun begitu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara statistik lamanya menderita DM tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Najafi dan Olaniyan yang menyebutkan bahwa secara statistik durasi menderita DM tidak berhubungan signifikan dengan kejadian DES.^{7,21}

Pengendalian DM

Sebagian besar subjek penelitian didapatkan memiliki pengendalian DM yang buruk berdasarkan parameter laboratorium. Pada kelompok subjek dengan pengendalian DM yang buruk, 50% mengalami DES. Sedangkan pada kelompok subjek dengan pengendalian DM yang baik, terdapat 30% di antaranya yang mengalami DES. Meskipun begitu, pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik pengendalian DM tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Penelitian Ramalakshmi menunjukkan bahwa gejala DES memberat pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk.⁴ Tingginya kadar HbA1c berhubungan dengan tingginya angka kejadian DES.⁹ Pada penelitian ini, apabila tidak didapatkan data HbA1c, peneliti menggunakan data hasil pemeriksaan gula darah puasa (GDP) sebagai indikator pengendalian DM. Pemeriksaan GDP dapat dipengaruhi oleh faktor pengobatan, makanan, pola tidur, dan stres sehingga peneliti menggunakan rata-rata 3 hasil pemeriksaan GDP untuk mengantisipasi pengaruh beberapa faktor tersebut.

Retinopati Diabetika

Proporsi subjek penelitian yang mengalami retinopati diabetika lebih banyak daripada subjek tanpa retinopati diabetika. Sebanyak 62,5% diantara subjek yang mengalami retinopati diabetika juga mengalami DES. Pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik retinopati diabetika memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa retinopati diabetika pada pasien DM tipe 2 berhubungan signifikan dengan kejadian DES.^{7,9,22} Penelitian lain juga menunjukkan hasil yang serupa di mana derajat keparahan DES memiliki korelasi yang positif dengan adanya retinopati diabetika, serta lebih sering ditemukan pada retinopati diabetika pada stadium yang lebih lanjut yaitu retinopati diabetika proliferasif.^{23,24} Hal tersebut berkaitan dengan penurunan fungsi air mata dan penurunan sensitivitas kornea.^{24,25}

Adapun berdasarkan hasil wawancara mendalam pada beberapa subjek yang mengalami retinopati diabetika dan DES, hampir semuanya mengeluhkan pandangan mata kabur, serta sebagian disertai keluhan mata terasa pedih dan berpasir. Semua subjek penelitian merupakan peserta prolanis dan subjek mengaku sudah pernah mendapatkan sosialisasi bahwa penyakit DM tipe 2 yang dideritanya dapat menimbulkan komplikasi pada organ lain, termasuk organ mata. Peserta prolanis juga diarahkan untuk rutin melakukan pemeriksaan mata. Pemeriksaan mata yang dilakukan biasanya berupa pemeriksaan visus dan pemeriksaan menggunakan *slit lamp* untuk mengetahui adanya katarak ataupun retinopati. Hanya saja untuk

pemeriksaan DES sendiri masih belum pernah dilakukan sebelumnya, baik pemeriksaan *Schirmer* maupun OSDI sehingga tidak diketahui jika subjek yang bersangkutan mengalami DES ataupun tidak. Apabila diagnosis belum ditegakkan, maka subjek tersebut juga tidak mendapatkan tatalaksana untuk DES.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara statistik retinopati diabetika memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES dan meningkatkan risiko sebesar 5,7 kali daripada subjek DM tipe 2 yang tidak mengalami retinopati diabetika. Hal ini mengimplikasikan bahwa sebaiknya pemeriksaan DES juga turut menjadi bagian dalam pemeriksaan mata pada penderita DM tipe 2, berdampingan dengan pemeriksaan mata yang lain, terutama pada penderita DM tipe 2 yang terdiagnosis mengalami retinopati diabetika.

Riwayat Dislipidemia

Pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik riwayat dislipidemia tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2. Peningkatan kolesterol dapat menyebabkan disfungsi metabolik serta dapat meningkatkan ambang suhu leleh pada lipid yang disekresi oleh kelenjar Meibom sehingga meningkatkan viskositas dan *plugging* pada orifisium kelenjar Meibom.^{10,26} Variasi jenis makanan yang berbeda serta pemberian pengobatan anti kolesterol dapat mempengaruhi kadar kolesterol sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor tersebut.

Keterbatasan Penelitian

Pengambilan data menggunakan kuesioner rawan terjadi bias *recall* terutama dengan subjek penelitian sebagian besar adalah lansia. Peneliti juga tidak dapat mengendalikan karakteristik subjek penelitian termasuk beberapa data dengan distribusi yang tidak seimbang, seperti jenis kelamin dan jenis pekerjaan. Selain itu, terdapat beberapa subjek dengan hasil pemeriksaan HbA1c yang tidak diketahui sehingga penilaian pengendalian DM pada subjek tersebut menggunakan indikator rerata 3 hasil pemeriksaan GDP terakhir.

SIMPULAN

Retinopati diabetika secara statistik memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2 sekaligus sebagai faktor risiko DES yang paling dominan di mana subjek DM tipe 2 yang mengalami retinopati diabetika menjadi 5,7 kali lebih berisiko mengalami DES daripada subjek DM tipe 2 yang tidak mengalami retinopati diabetika.

Saran untuk penelitian selanjutnya, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang menganalisis hubungan durasi paparan asap rokok dengan kejadian DES pada penderita DM tipe 2, serta penelitian

eksperimental mengenai pengaruh pemberian nutrisi omega-3 terhadap kejadian DES pada penderita DM tipe 2.

Dalam penerapannya, diperlukan program komunikasi, informasi, dan edukasi (KIE) terhadap prolanis penderita DM tipe 2 mengenai beberapa faktor yang meningkatkan risiko terjadinya DES. Pemeriksaan DES sebaiknya terintegrasi dengan pemeriksaan kesehatan mata yang lain pada penderita DM tipe 2. Selain itu, pemeriksaan HbA1c sebaiknya juga dilakukan pada penderita DM tipe 2 setiap 3 bulan karena rerata GDP tidak cukup untuk menggantikan HbA1c sebagai indikator pengendalian DM.

Peneliti berterimakasih kepada Puskesmas Gunungpati dan Klinik Pratama Graha Syifa yang telah memberikan izin terkait pengambilan data untuk penelitian ini, serta para dokter residen yang telah membantu peneliti dalam proses pengambilan data.

Peneliti menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan terkait penelitian, penulisan, dan/atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [Internet]. 8th ed. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. Available from: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>
2. Kementerian Kesehatan RI. InfoDATIN: Diabetes [Internet]. Jakarta; 2019. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-Diabetes-2018.pdf>
3. Ozdemir M, Buyukbese M, Cetinkaya A, Ozdemir G. Risk factors for ocular surface disorders in patients with type 2 diabetes. *Acta Medica Mediterr* [Internet]. 2014;30(1):249-53. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287316368_Risk_factors_for_ocular_surface_disorders_in_patients_with_type_2_diabetes
4. Ramalakshmi V, Hariramasubramanian S, Rajalakshmi A, Anandan H. Incidence of dry eye syndrome in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Sci Study* [Internet]. 2017;4(12):180-2. Available from: https://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_mar_oa38_-2017.pdf
5. Sayin N, Kara N, Pekel G, Altinkaynak H. Effects of chronic smoking on central corneal thickness, endothelial cell, and dry eye parameters. *Cutan Ocul Toxicol* [Internet]. 2014;33(3):201-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147943/>
6. Achtsidis V, Eleftheriadou I, Kozanidou E, Voumvourakis KI, Stamboulis E, Theodosiadis PG, et al. Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37(10):e210-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249675/>
7. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2013;27(5):459-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726741/>
8. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eyes workshop. *Ocul Surf* [Internet]. 2007;5(2):75-92.

- Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012412700812>
9. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2008;8:2-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2435518/>
 10. Rathnakumar K, Kaliaperumal R, Ramachandran V. Prevalence of dry eye disease and its association with dyslipidemia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2017;1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150990/>
 11. Shah S, Jani H. Prevalence and associated factors of dry eye: Our experience in patients above 40 years of age at a Tertiary Care Center. *Oman J Ophthalmol* [Internet]. 2015;8(3):151-6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/284215990_Prevalence_and_associated_factors_of_dry_eye_Our_experience_in_patients_above_40_years_of_age_at_a_Tertiary_Care_Center
 12. Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, Lingkungan DJPP dan P, RI KK. Panduan pelaksanaan hari diabetes sedunia 2016: Eyes on diabetes. 2016.
 13. Sharma A, Hindman HB. Aging: a Predisposition to dry eyes. *J Ophthalmol* [Internet]. 2014;2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781683>
 14. Paiva CS De. Effects of aging in dry eye. *Int Ophthalmology Clin* [Internet]. 2018;57(2):47-64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781683>
 15. Yeh TN, Graham AD, Lin MC. Relationships among tear film stability, osmolarity, and dryness symptoms. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2015;92(9):e264-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924532/>
 16. Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, Sobaci G, Göktolga U, Dagli S. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Matur Eur Menopause J* [Internet]. 2007;56(3):257-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030104/>
 17. Notoatmodjo S. Konsep perilaku dan perilaku kesehatan. In: *Promosi Kesehatan dan Perilaku Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta; 2014. p. 138-40.
 18. Notoatmodjo S. Perilaku pencarian pelayanan kesehatan. In: *Promosi Kesehatan dan Perilaku Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta; 2014. p. 223-5.
 19. Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-broumand M, *et al*. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* [Internet]. 2013;120(11):2191-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.04.006>
 20. Thomas J, Jacob GP, Abraham L, Noushad B, Jacob GP. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. *Australas Med J* [Internet]. 2012;5(4):221-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848314/>
 21. Olaniyan S, Fasina O, Bekibele C, Oluwo A. Relationship between dry eye and glycosylated haemoglobin among diabetics in Ibadan, Nigeria. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2019;1-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615771/>
 22. Pooja H, Subrahmanya B, Gowda H. Correlation of dry eye status with the duration of diabetes and the severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2019;5(1):12-5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/332424669_Correlation_of_dry_eye_status_with_the_duration_of_diabetes_and_the_severity_of_diabetic_retinopathy_in_type_2_diabetes_mellitus_patients
 23. Khurana G, Khurana D, Jain R. Dry eye in patients with diabetic retinopathy : a Clinical study. *Del J Ophthalmol* [Internet]. 2017;27(3):190-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.7869/djo.241>
 24. Araujo B De, Dutra L, Lyra C, Carneiro B, Studart M, Gomes M, *et al*. Clinical evaluation of dry eye syndrome in patients with proliferative diabetic retinopathy and laser therapy indication. *Open Ophthalmol J* [Internet]. 2019;13:1-7. Available from: <https://openophthalmologyjournal.com/VOLUME/13/PAGE/1/FULLTEXT/>
 25. Lv H, Li A, Zhang X, Xu M, Qiao Y, Zhang J, *et al*. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2014;92:e96-104. Available from: https://www.researchgate.net/publication/239941261_Meta-analysis_and_review_on_the_changes_of_tear_function_and_corneal_sensitivity_in_diabetic_patients
 26. Butovich IA, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids-a Review. *Natl Inst Heal* [Internet]. 2009;33(5):405-20. Available from:



Original Article

Efek *Radial Shock Wave Therapy* terhadap Derajat Nyeri dan Fungsional Tangan Penderita *Carpal Tunnel Syndrome* : *Randomized Controlled Trial*

Nurika Amalina¹, Lanny Indriastuti¹, Hari Peni Julianti¹,
Hindun Zuhdiana², Noviolita Dwi Kusumawati²

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

²KSM Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.616>

Diajukan: 16 Agustus 2021
Diterima: 21 September 2021

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

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

E-mail:
dr.nurika.amalina@gmail.com

Latar belakang : *Carpal Tunnel Syndrome* (CTS), terjadi akibat kompresi lokal pada nervus medianus, merupakan neuropati jebakan yang sering terjadi. Latihan *gliding* nervus medianus membutuhkan kombinasi terapi konservatif lain untuk dapat memberikan perbaikan klinis pada CTS yang optimal. *Radial shock wave therapy* (RSWT) sebagai metode terapi yang aman, efektif, praktis, dan non-invasif, dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk menghilangkan nyeri dan disabilitas pada pasien CTS. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek RSWT pada latihan *gliding* nervus medianus terhadap perbaikan derajat nyeri dan skor fungsional tangan pada penderita CTS.

Metode : Penelitian ini merupakan *randomized controlled trial*. Sampel adalah 22 pasien poliklinik Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro, Semarang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kelompok perlakuan (n=11) mendapatkan penambahan RSWT 4 kali pada latihan *gliding* nervus medianus 3 kali sehari setiap hari selama 4 minggu. Kelompok kontrol (n=11) melakukan latihan *gliding* nervus medianus saja. Derajat nyeri diukur algometer manual dan skor fungsional tangan dinilai dengan *Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire* (BCTQ).

Hasil : Penelitian ini merupakan *randomized controlled trial*. Sampel adalah 22 pasien poliklinik Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro, Semarang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kelompok perlakuan (n=11) mendapatkan penambahan RSWT 4 kali pada latihan *gliding* nervus medianus 3 kali sehari setiap hari selama 4 minggu. Kelompok kontrol (n=11) melakukan latihan *gliding* nervus medianus saja. Derajat nyeri diukur algometer manual dan skor fungsional tangan dinilai dengan BCTQ.

Simpulan : RSWT memperbaiki derajat nyeri dan skor fungsional tangan penderita CTS yang mendapatkan latihan *gliding* nervus medianus.

Kata kunci : *radial shock wave therapy, carpal tunnel syndrome, latihan gliding*

The Effect Radial Shock Wave Therapy to Pain Degree and Hand Function in Patient with Carpal Tunnel Syndrome : A Randomized Controlled Trial

Abstract

Background : Carpal tunnel syndrome (CTS), which was resulted from local compression of the median nerve, was a common entrapment neuropathy. Median nerve gliding exercise required a combination of other conservative therapies to provide optimal clinical improvement in CTS. Radial shock wave therapy (RSWT) was a safe, effective, practical, and non-invasive therapeutic method, can be used as a additional therapy for relieving pain and disability in CTS patients. This study was aimed to examine the effect of RSWT on median nerve gliding exercise on improving the degree of pain and hand functional scores in patients with CTS.

Methods : This study was a randomized controlled trial. The subjects were 22 patients from the Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic of RSUD KRMT Wongsonegoro, Semarang. They were divided into 2 groups randomly. The intervention group (n=11) was received RSWT 4 times in median nerve gliding exercise 3 times a day, every day for 4 weeks. The control group (n=11) was received only median nerve gliding exercise. The degrees of pain were measured with a manual algometer and hand functional scores were assessed by Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTQ).

Results : The mean of improving pain degree were 2.53 ± 0.74 kg/cm² and 2.38 ± 1.25 kg/cm² in intervention and control group, respectively. An independent t-test showed that there were significant differences in improving pain degree between intervention and control group ($p=0.016$). The mean of improving BCTQ scores were -11.36 ± 4.59 and -6.18 ± 3.76 in intervention and control group, respectively. An independent t-test showed that there were significant differences in improving BCTQ scores between intervention and control group ($p=0.009$).

Conclusion : RSWT was improved the degree of pain and increased the hand functional scores of CTS patients who received median nerve gliding exercises.

Keywords : radial shock wave therapy, carpal tunnel syndrome, gliding exercise

PENDAHULUAN

Carpal Tunnel Syndrome (CTS) merupakan salah satu neuropati akibat jebakan yang paling sering terjadi. CTS disebabkan karena kompresi nervus medianus pada terowongan karpal di pergelangan tangan. Gejala berupa rasa nyeri, kesemutan, mati rasa dan terbakar atau beberapa kombinasi dari gejala ini pada aspek palmar ibu jari, jari telunjuk, jari tengah dan sisi radial jari manis. Prevalensi CTS sebesar 1–3% pada populasi umum di seluruh dunia.^{1,2}

Penderita CTS derajat ringan hingga sedang umumnya dapat diberikan terapi konservatif. Latihan *gliding* nervus medianus untuk kasus CTS telah banyak digunakan sebagai tatalaksana konservatif.³ Penelitian De-la-Llave-Rincon dkk mengenai efek latihan *gliding* nervus medianus terhadap derajat nyeri pada 18 pasien CTS yang diukur menggunakan algometer manual, rerata PPT pada kelompok yang mendapatkan latihan *gliding* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat latihan *gliding*.⁴ Horng dkk melaporkan terdapat penurunan nyeri yang signifikan terjadi pada pasien CTS yang diberikan penambahan latihan *gliding* nervus medianus pada terapi konservatif.⁵ Efek biomekanik dari latihan *gliding* nervus medianus dapat mengurangi edema dan perlengketan pada terowongan karpal dengan meningkatkan aliran darah ke nervus medianus sehingga membantu regenerasi saraf dan memperbaiki konduksi saraf.^{3,6} Latihan *gliding* nervus medianus dapat mengurangi gejala pada pasien

CTS.⁷ Namun, efektivitas latihan ini tidak bertahan hingga 2 bulan.⁸ Latihan *gliding* nervus membutuhkan kombinasi dengan terapi konservatif lainnya untuk mendapatkan hasil yang optimal.^{7,9}

Radial Shock Wave Therapy (RSWT) merupakan metode terapi baru yang aman, efektif, praktis, dan non-invasif, dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk menghilangkan nyeri dan disabilitas pada pasien CTS.^{10,11} RSWT dapat memperbaiki skor *Visual Analog Scale* (VAS) dan skor fungsional tangan, dan peningkatan kecepatan konduksi sensorik saraf medianus.¹² Dosis RSWT untuk *pain relief* yaitu jarak antar sesi 7–10 hari dengan 1500 *shots* dan jumlah tiga sesi.¹³ Tekanan mekanis dari RSWT dapat menstimulasi berlebihan pada serabut saraf sehingga menyebabkan nonsiseptor memancarkan implus saraf pada frekuensi yang tinggi selama transmisi saraf, yang dapat mencegah transmisi rasa nyeri menurut *gate control theory*, sehingga mengintensifkan efek analgesik.¹³ Selain itu, RSWT akan menimbulkan mikro trauma yang memicu pelepasan nitrat oksida (NO), vasodilatasi, mengurangi reaksi inflamasi dan tekanan dalam terowongan karpal.^{12,14} Efektivitas RSWT masih dapat ditemukan hingga 24 minggu paska terapi.¹⁵

CTS terjadi pada usia produktif dan rasa nyeri pada penderita CTS dengan onset kronik dapat membuat fungsi tangan terganggu sehingga mengakibatkan gangguan fungsi tangan hingga disabilitas. Fungsional tangan penderita CTS dapat diukur dengan *Boston Carpal Tunnel Questioner* (BCTQ). BCTQ bertujuan untuk

mengevaluasi tingkat keparahan gejala CTS dan fungsional tangan.^{12,14} Penelitian intervensi terapi konservatif kombinasi memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi konservatif tunggal. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang menambahkan RSWT dan latihan *gliding* nervus medianus pada pasien CTS. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penambahan RSWT pada latihan *gliding* nervus medianus pada pasien CTS jika dibandingkan dengan latihan *gliding* nervus medianus saja terhadap nyeri dan skor fungsional tangan pada penderita CTS.

METODE

Desain penelitian ini merupakan *randomized controlled trial* pada pasien dengan CTS. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dengan Nomor 759/EC/KEPK-RSDK/2021 dan dari RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang dengan Nomor B/1451/070/III/2021.

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Rawat Jalan Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang, dalam kurun waktu Maret sampai dengan April 2021. Pengambilan sampel dilakukan melalui randomisasi sederhana dengan amplop tertutup. Kriteria inklusi meliputi memenuhi kriteria diagnosis klinis CTS (subyek dengan nyeri pada jari 1-3 dan setengah jari ke-4 sesuai distribusi nervus medianus, lama nyeri 4 minggu sampai 6 bulan, pemeriksaan motorik tidak didapatkan atrofi otot-otot yang dipersarafi nervus medianus distal dari terowongan karpal antara lain : *abductor pollicis brevis*, *opponens pollicis*, *flexor pollicis brevis*, otot lumbrikal 1 dan 2, dengan pemeriksaan provokatif nervus medianus positif); diagnosis klinis CTS dikonfirmasi CTS derajat sedang berdasarkan pemeriksaan Elektromiografi (EMG) yaitu kecepatan konduksi saraf sensorik jari - pergelangan tangan yang abnormal dan latensi motorik distal yang abnormal; usia 30-50 tahun dan VAS (*Visual Analog Scales*) 3-5. Kriteria eksklusi meliputi terdapat etiologi sekunder dari CTS yaitu : fraktur tangan, diabetes melitus, hipotiroid, infeksi tangan, *tophus gout* pergelangan tangan, artritis reumatoid pergelangan tangan, deformitas terowongan karpal kongenital, tumor pergelangan tangan, edema tangan, kehamilan, penggunaan obat (kontrasepsi oral, antikoagulan); subyek pernah menjalani operasi dekompresi CTS, subyek mendapatkan terapi konservatif lain untuk keluhan CTS, terdapat kontraindikasi untuk latihan *gliding* nervus medianus (kondisi inflamasi akut, nyeri berat), terdapat kontraindikasi untuk intervensi RSWT (terdapat luka terbuka, perdarahan, inflamasi, keganasan, implan pada daerah ventral lengan bawah dan telapak tangan, penggunaan obat antikoagulan) dan terdapat nyeri

neuromuskuloskeletal lain pada sisi ekstremitas atas yang sama. Kriteria drop out meliputi tidak hadir ≥ 1 kali pada terapi RSWT, terjadi efek samping yang tidak diharapkan berupa hematoma luas pada daerah yang diterapi, jumlah latihan *gliding* nervus medianus kurang dari 80% (tidak melakukan latihan *gliding* nervus medianus sebanyak 16 kali selama 4 minggu) atau tidak melakukan latihan *gliding* nervus medianus selama 3 hari berturut-turut; mendapatkan terapi konservatif lain ketika penelitian berjalan dan tidak mematuhi prosedur penelitian.

Dari 27 pasien CTS yang berkunjung ke Poliklinik Rehabilitasi Medik RSUD KRMT Wongsonegoro, terdapat 3 orang yang dieksklusikan dalam penelitian ini karena pemeriksaan EMG didapatkan 1 orang diagnosis radikulopati servikalis, 1 CTS ringan dan 1 orang CTS berat, sehingga didapatkan 24 orang yang memenuhi kriteria penelitian serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent* setelah mendapatkan penjelasan dan informasi lengkap mengenai penelitian dan proses yang akan dijalani.

Kelompok perlakuan mendapatkan intervensi latihan *gliding* nervus medianus sebanyak 84 kali selama 4 minggu dengan frekuensi 3 kali sehari, 7 hari per minggu (Senin-Minggu), ditambahkan dengan RSWT 1x seminggu selama 4 minggu, dengan dosis 1500 *shots*, tekanan 3,5 bar, frekuensi 5 Hz, probe diaplikasikan tegak lurus pada telapak tangan (di antara tendon otot *flexor carpi radialis* dan *palmaris longus*). Kelompok kontrol hanya mendapatkan latihan *gliding* nervus medianus sebanyak 84 kali selama 4 minggu dengan frekuensi 3 kali sehari, 7 hari per minggu (Senin-Minggu). Kedua kelompok dilakukan penilaian derajat nyeri dengan algometer dan fungsional tangan dengan kuesioner BCTQ sebelum dan sesudah intervensi.

Uji normalitas menggunakan data menggunakan *Shapiro Wilk test*. Perbedaan sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan menggunakan uji *paired t* karena distribusi data normal dan perbedaan sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok kontrol menggunakan uji *Wilcoxon* karena distribusi data tidak normal. Perbedaan delta kelompok perlakuan dan kontrol diuji dengan uji *independent t*. Semua data diolah dengan bantuan komputer menggunakan perangkat lunak SPSS® versi 16.0. Nilai $p < 0,05$ merupakan nilai signifikan.

HASIL

Pada akhir penelitian, data yang dianalisis secara keseluruhan adalah 22 orang. Terdapat dua subjek yang *drop out* dalam penelitian ini karena alasan sebagai berikut : satu subjek tidak datang >1x pada jadwal RSWT dan satu subjek mendapatkan tindakan operatif. Dapat dilihat pada diagram alur CONSORT pada gambar 1. Terdapat tiga orang subjek yang mengeluh nyeri saat

dilakukan prosedur RSWT, namun setelah intervensi RSWT tidak terdapat keluhan nyeri sehingga tidak memerlukan tambahan obat analgesik. Tidak ada efek samping atau komplikasi lain setelah RSWT, seperti kemerahan, petekie dan hematoma pada kelompok perlakuan selama periode penelitian.

Karakteristik subjek pada penelitian digambarkan pada Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Subjek penelitian ini ada pada rentang usia produktif. Karakteristik demografis meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan, *affected side*, kebiasaan gerakan repetitif, BMI dan VAS pada kedua kelompok homogen.

Hasil pengukuran derajat nyeri menggunakan algometer manual ditampilkan pada Tabel 2. Pada awal penelitian, rerata *Pressure Pain Threshold* (PPT) pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan rerata PPT pada kelompok kontrol, menunjukkan derajat nyeri kelompok perlakuan lebih rendah daripada kelompok kontrol, tetapi tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok untuk derajat nyeri pada awal penelitian. Pada kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan rerata derajat nyeri yang berbeda bermakna antara sebelum dan sesudah intervensi penambahan RSWT. Demikian pula pada kelompok kontrol, terdapat perbaikan rerata derajat nyeri yang bermakna antara sebelum dan sesudah intervensi latihan *gliding* nervus medianus. Perbaikan rerata derajat nyeri pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

Pengukuran fungsional tangan subjek menggunakan kuesioner BCTQ. Kuesioner BCTQ terbagi menjadi dua, yaitu 11 pertanyaan derajat keparahan dengan rentang nilai 11–55, dan 8 pertanyaan fungsional dengan rentang nilai 8–40. Rerata skor BCTQ per item pertanyaan kuesioner pada kelompok perlakuan dan kontrol ditampilkan pada Tabel 3. Pada penelitian ini terdapat perbaikan keluhan nyeri tangan siang hari, frekuensi nyeri siang hari, kebas, kesulitan mengenggam telepon dan menjinjing belanjaan.

Hasil penilaian fungsional tangan menggunakan kuesioner BCTQ ditampilkan pada Tabel 4. Pengukuran rerata skor total BCTQ pada awal penelitian antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Terdapat perbaikan bermakna pada kelompok perlakuan setelah intervensi. Dan juga terdapat perbaikan bermakna pada kelompok kontrol setelah intervensi. Perbaikan rerata (delta) skor total BCTQ pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan berbeda bermakna antara kedua kelompok.

DISKUSI

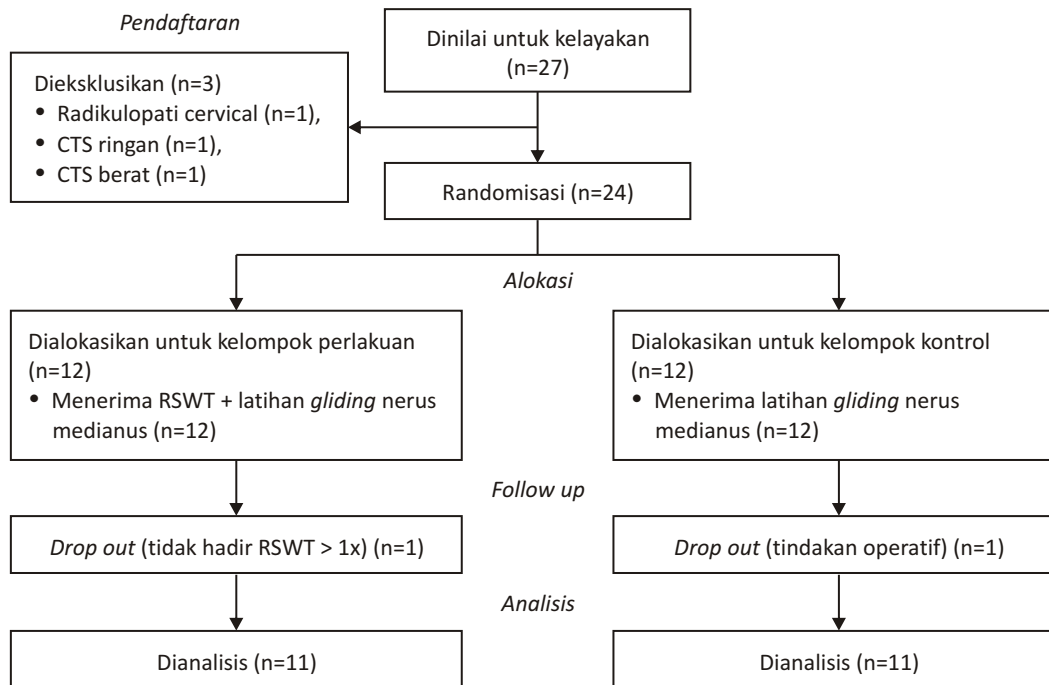
Pada penelitian ini, derajat nyeri berupa besar PPT yang

diukur menggunakan algometer manual menunjukkan perbaikan derajat nyeri sebelum dan sesudah intervensi dan berbeda bermakna secara statistik pada kelompok kontrol. Pada dasarnya, latihan *gliding* tendon melibatkan gerakan jari sedangkan latihan *gliding* nervus medianus melibatkan gerakan pergelangan tangan dan jari. Kedua latihan ini telah diterapkan secara bersamaan untuk latihan pada CTS tetapi dalam beberapa penelitian salah satu latihan yang digunakan sebagai intervensi yaitu latihan *gliding* nervus medianus.³ Penelitian De-la-Llave-Rincon dkk mengenai efek latihan *gliding* nervus medianus terhadap derajat nyeri pada 18 pasien CTS yang diukur menggunakan algometer manual, rerata PPT pada kelompok yang mendapatkan latihan *gliding* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat latihan *gliding*, namun tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok.⁴ Horng dkk melaporkan terdapat penurunan nyeri yang signifikan terjadi pada pasien CTS yang diberikan penambahan latihan *gliding* nervus medianus pada terapi konservatif.⁵ Efek biomekanik dari latihan *gliding* nervus medianus dapat mengurangi edema dan perlengketan pada terowongan karpal dengan meningkatkan aliran darah ke nervus medianus sehingga membantu regenerasi saraf dan memperbaiki konduksi saraf.^{3,6}

Penulis belum menemukan penelitian sebelumnya mengenai efek RSWT terhadap derajat nyeri yang diukur menggunakan algometer manual pada penderita CTS. Namun, penelitian Wu dkk melaporkan perbaikan skor VAS pada kelompok pasien CTS yang mendapatkan RSWT dibandingkan kelompok kontrol.¹² Pada penelitian ini didapatkan bahwa setelah intervensi RSWT 1 kali per minggu selama 4 minggu, RSWT dapat secara bermakna menurunkan derajat nyeri. Dosis RSWT yang digunakan pada penelitian ini adalah 1500 *shots*, tekanan 3,5 bar, frekuensi 5 Hz, dilakukan 1x seminggu selama 4 minggu sesuai dengan dosis RSWT untuk *pain relief* yaitu jarak antar sesi 7–10 hari dengan 1500 *shots* dan jumlah 3 sesi. Jika RSWT diberikan dengan jarak 5 hari dengan dosis 1000–4000 *shots* dan jumlah hingga 6 sesi akan memberikan efek *destruction*.¹³

Penelitian Ke dkk menunjukkan efek RSWT berupa perbaikan VAS pada pasien CTS derajat sedang masih dapat ditemukan hingga 24 minggu paska RSWT. Selain itu, kecepatan konduksi sensorik saraf medianus berkurang sementara, segera setelah RSWT dapat membuktikan hipotesis bahwa degenerasi cepat dari serabut saraf intrakutan dapat menyebabkan pereda nyeri setelah RSWT.¹⁴ Hasil penelitian kami terdapat perbaikan derajat nyeri pada minggu ke 4 paska RSWT.

RSWT akan merangsang produksi nitrat oksida (NO) endotel, angiogenesis, dan neurogenesis melalui *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Efek kimiawi utama dari RSWT adalah peningkatan cepat kadar NO secara sistemik. NO merupakan molekul persinyalan



Gambar 1. Diagram alur CONSORT

seluler yang penting karena memiliki efek memediasi angiogenesis, meningkatkan aliran darah dan mengurangi proses inflamasi. Angiogenesis adalah proses fisiologis dimana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis meningkat dalam minggu pertama, dengan proses pembentukan pembuluh darah baru dalam waktu sekitar empat minggu, mencapai puncaknya pada delapan minggu dan menetap dalam dua belas minggu. Neovaskularisasi mengarah pada perbaikan aliran darah dan berperan dalam regenerasi jaringan. Adanya peningkatan NO dan VEGF, neovaskularisasi ini dapat berperan dalam proses pereda nyeri dan perbaikan jaringan yang mengalami peradangan kronis.^{12,14,16}

Tekanan mekanis dari gelombang kejut dapat menstimulasi berlebihan pada serabut saraf sehingga menyebabkan nonsiseptor memancarkan implus saraf pada frekuensi yang tinggi selama transmisi saraf, yang dapat mencegah transmisi rasa nyeri menurut *gate control theory*. Hal ini mengintensifkan efek analgesik.¹³ Selain itu, RSWT mungkin mengurangi *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dengan efek anti-inflamasi yang menyertai di saraf median dan jaringan lunak di sekitarnya.^{12,14} Dengan adanya efek anti-inflamasi dapat mengurangi inflamasi pada terowongan karpal dapat mengurangi tekanan perineural pada saraf medianus sehingga dapat mengakibatkan berkurangnya rasa nyeri. Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan delta derajat nyeri kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan terdapat perbedaan

bermakna secara statistik, maka dapat dikatakan perbaikan derajat nyeri pada kelompok yang mendapatkan penambahan RSWT lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapatkan latihan *gliding* nervus medianus. Maka penambahan RSWT pada latihan *gliding* nervus medianus, seperti yang dilakukan pada penelitian ini, dirasa dapat membantu proses perbaikan derajat nyeri. Penambahan RSWT dalam latihan *gliding* nervus medianus akan memberikan efek sinergis pada proses penurunan derajat inflamasi sehingga penyembuhan jaringan lebih cepat terjadi.

Fungsional tangan yang dinilai pada penelitian ini menggunakan kuesioner BCTQ yang bersifat subjektif. Terdapat dua aspek yang dinilai pada BCTQ, yaitu derajat keparahan gejala dan skala status fungsional. Pada skala derajat keparahan terdapat 11 pertanyaan, di antaranya adalah 5 pertanyaan mengenai nyeri, 4 pertanyaan gangguan sensasi, 1 pertanyaan kelemahan, dan 1 pertanyaan kemampuan menggenggam benda kecil. Pada skala status fungsional terdapat 8 pertanyaan meliputi kemampuan menulis, mengancing baju, memegang buku, menggenggam gagang telepon, membuka botol, melakukan pekerjaan rumah tangga, menjinjing keranjang belanja, mandi dan berpakaian. Pertanyaan mengenai nyeri mendominasi kuesioner BCTQ, sebanyak 5 dari 11 pertanyaan pada skala derajat keparahan. RSWT mempengaruhi derajat nyeri pada penderita CTS. Hal ini merujuk pada penelitian Wu dkk yang melaporkan manfaat RSWT dalam mengobati CTS yaitu perbaikan signifikan skor VAS dan BCTQ pada

TABEL 1
Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel		Kelompok		p
		Perlakuan	Kontrol	
Umur		44,55 ± 6,41	43,27 ± 3,23	0,164‡
Jenis kelamin	Laki-laki	0 (0%)	2 (18,2%)	0,238¥
	Perempuan	11 (100%)	9 (81,8%)	
Pekerjaan	IRT	3 (27,3%)	1 (9,1%)	0,231¥
	Cleaning Service	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
	Juru masak	2 (18,2%)	1 (9,1%)	
	Administrasi	1 (9,1%)	1 (9,1%)	
	Perawat gigi	2 (18,2%)	0 (0%)	
Affected side	Kanan	7 (63,6%)	7 (63,6%)	1,000¥
	Kiri	4 (36,4%)	4 (36,4%)	
Gerakan Repetitif	Ya	11 (100%)	10 (90,9%)	1,000¥
	Tidak	0 (0%)	1 (9,1%)	
BMI	Umur	27,14 ± 2,66	24,92 ± 3,53	0,112§
VAS		4,45 ± 0,93	4,27 ± 0,91	0,537‡

Keterangan : * Signifikan; § Independent t; ‡ Mann Whitney; ¥ Chi Square; Ibu RumahTangga (IRT); Body Mass Index (BMI); Visual Analogue Scale (VAS)

TABEL 2
Perbaikan Derajat Nyeri dengan Algometer

Algometer	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Pre test	4,44 ± 1,32	4,22 ± 1,76	0,577‡
Post test	6,96 ± 1,06	6,60 ± 1,01	0,426§
P	<0,001¶*	0,003+*	
Delta	2,53 ± 0,74	2,38 ± 1,25	0,016§*

Keterangan : * Signifikan (p<0,05); § Independent t; ‡ Mann Whitney; ¶ Paired t; † Wilcoxon

kelompok pasien yang mendapat RSWT dibandingkan kelompok kontrol.¹²

Hasil penelitian kami pada skor total BCTQ pada kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi latihan *gliding* nervus medianus menunjukkan berbeda bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian Horng dkk mengenai efek latihan *gliding* nervus medianus terhadap fungsional tangan pada 53 pasien CTS yang diukur menggunakan kuesioner BCTQ dan DASHQ, menunjukkan semua pasien mengalami perbaikan skor BCTQ, tetapi perbaikan fungsional DASHQ yang lebih besar pada kelompok yang mendapat penambahan latihan *gliding* nervus medianus pada terapi konservatif.⁵

Hasil penelitian kami pada skor total BCTQ pada kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan skor fungsional tangan setelah medapatkan intervensi penambahan RSWT dan berbeda bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Ke dkk yang melaporkan perbaikan skor BCTQ pada kelompok yang mendapat tiga sesi RSWT dan efeknya berlangsung lebih lama pada pasien CTS sedang.¹⁴ CTS derajat sedang terjadi *axonopathy*, sehingga pada pemeriksaan EMG didapatkan kecepatan saraf sensorik jari-pergelangan tangan yang abnormal dan latensi motorik distal yang abnormal. Intervensi RSWT melalui respon biokimiawi dengan peningkatan VEGF akan merangsang angiogenesis dan neurogenesis. Mekanisme efek RSWT

TABEL 3
Rerata skor BCTQ per item pertanyaan kuesioner BCTQ

Pertanyaan BCTQ	Kelompok						p
	Perlakuan			Kontrol			
	Pre	Post	Delta	Pre	Post	Delta	
1. Nyeri malam hari	2,27 ± 1,01	1,27 ± 0,47	-1,00 ± 0,78	3,00 ± 0,45	1,91 ± 0,70	-1,09 ± 0,70	0,775
2. Frekuensi nyeri malam	2,09 ± 0,94	1,18 ± 0,41	-0,91 ± 0,83	2,45 ± 0,69	1,36 ± 0,67	-1,09 ± 0,70	0,573
3. Nyeri siang hari	2,82 ± 0,98	1,73 ± 0,91	-1,09 ± 0,94	1,55 ± 0,69	1,27 ± 0,65	-0,27 ± 0,47	0,032*
4. Frekuensi nyeri siang	2,91 ± 1,22	1,73 ± 0,91	-1,18 ± 0,60	1,73 ± 1,01	1,27 ± 0,65	-0,45 ± 0,69	0,016*
5. Lama nyeri siang	2,09 ± 0,54	1,45 ± 0,52	-0,64 ± 0,51	1,55 ± 0,69	1,36 ± 0,92	-0,18 ± 0,60	0,075
6. Kebas/Mati rasa	2,27 ± 0,91	1,45 ± 0,69	-0,82 ± 1,17	1,45 ± 0,93	1,36 ± 0,67	-0,09 ± 0,30	0,011*
7. Kelemahan tangan	1,09 ± 0,30	1,09 ± 0,30	0,00 ± 0,45	1,27 ± 0,65	1,18 ± 0,41	-0,09 ± 0,30	0,582
8. Kesemutan	2,64 ± 0,51	1,64 ± 0,67	-1,00 ± 0,45	2,45 ± 0,69	1,73 ± 0,65	-0,73 ± 0,79	0,562
9. Kesemutan/ mati rasa malam hari	1,64 ± 0,51	1,27 ± 0,65	-0,36 ± 0,67	2,45 ± 0,69	1,55 ± 0,69	-0,91 ± 0,94	0,205
10. Terbangun mati rasa/ kesemutan	2,00 ± 1,27	1,27 ± 0,65	-0,73 ± 0,91	2,18 ± 0,75	1,55 ± 0,69	-0,64 ± 0,51	0,971
11. Sulit menggenggam	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,18 ± 0,41	1,00 ± 0,00	-0,18 ± 0,41	0,147
12. Menulis	1,64 ± 0,81	1,18 ± 0,41	-0,45 ± 0,52	1,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	-0,09 ± 0,30	0,061
13. Mengancingkan pakaian	1,18 ± 0,60	1,09 ± 0,30	-0,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,317
14. Memegang buku	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	-0,09 ± 0,30	0,317
15. Menggenggam telepon	1,73 ± 0,79	1,00 ± 0,00	-0,73 ± 0,79	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,006*
16. Membuka botol	1,64 ± 1,29	1,09 ± 0,30	-0,55 ± 1,04	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,070
17. Pekerjaan rumah	1,73 ± 0,91	1,18 ± 0,41	-0,55 ± 0,69	1,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	-0,09 ± 0,30	0,057
18. Menjinjing belanjaan	2,36 ± 1,36	1,36 ± 0,67	-1,00 ± 1,00	1,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	-0,09 ± 0,30	0,008*
19. Mandi & berpakaian	1,27 ± 0,65	1,00 ± 0,00	-0,27 ± 0,65	1,09 ± 0,30	1,00 ± 0,00	-0,09 ± 0,30	0,509

Keterangan : * Signifikan; ‡ Mann Whitney

TABEL 4
Perbaikan Skor Total BCTQ

BCTQ	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Pre test	35,36 ± 6,93	29,73 ± 6,45	0,062§
Post test	24,00 ± 4,67	23,55 ± 4,57	0,947‡
P	<0,001¶*	0,008†*	
Delta	-11,36 ± 4,59	-6,18 ± 3,76	0,009§*

Keterangan : * Signifikan (p<0,05); § Independent t; ‡ Mann Whitney; ¶ Paired t; † Wilcoxon

pada regenerasi saraf perifer diteliti pada hewan percobaan menunjukkan setelah pengobatan dengan RSWT, regenerasi saraf dapat diinduksi dengan mempercepat eliminasi akson yang terluka,

meningkatkan proliferasi sel Schwann, dan peningkatan regenerasi aksonal.¹⁰

Pada penelitian ini, selisih (delta) skor total BCTQ antara kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan

dengan kelompok kontrol dan menunjukkan perbedaan bermakna, maka dapat dikatakan perbaikan skor total BCTQ pada kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Intesitas nyeri pada penderita CTS dapat mengakibatkan keterbatasan fungsional. Semakin tinggi derajat nyeri, maka akan mengakibatkan keterbatasan fungsional yang berat juga.¹⁷ Pada penelitian ini, didapatkan perbaikan derajat nyeri yang diukur dengan algometer manual yang lebih besar pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sehingga didapatkan pula perbaikan skor BCTQ yang lebih besar pada kelompok perlakuan yang mendapatkan RSWT dibandingkan kelompok kontrol. Efek *pain relief* pada RSWT mampu menurunkan derajat nyeri pada pasien CTS, sehingga dapat memperbaiki skor fungsional tangan.

Pada penelitian ini terdapat lima item pertanyaan yang berbeda bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol, hal ini menunjukkan RSWT lebih baik pada CTS dengan keluhan nyeri siang hari, frekuensi nyeri siang hari yang sering, kesemutan/mati rasa, kesulitan menggenggam telepon, kesulitan menjinjing keranjang belanja. Belum semua aktivitas fungsional tangan pada penelitian ini mengalami perbaikan yang signifikan. Tekanan yang besar pada terowongan karpal menyebabkan iskemia dan kegagalan konduksi dari nervus medianus, dan jika terus berlanjut akan terjadi demielinisasi segmental. Serat sensoris dari nervus medianus adalah yang pertama terpengaruh karena mielinisasinya yang luas dan kebutuhan metabolik yang tinggi. Peningkatan tekanan yang semakin lama menyebabkan kerusakan serat motorik dan kelemahan terjadi kemudian. Pada CTS derajat sedang terjadi demielinisasi akan menyebabkan terjadinya neuropaksia yang pada tahap selanjutnya terjadi gangguan aksonal dan degenerasi *Wallerian*, yang akan menyebabkan terjadinya denervasi pada otot yang disarafi. Degenerasi *Wallerian* diperlukan untuk membersihkan *debris* saraf yang mengalami lesi sebelum terjadinya proses regenerasi. Pemulihan fungsi saraf dapat terjadi dengan jalan remielinisasi, regenerasi aksion dan reinervasi saraf sensorik, *motor end plate* atau keduanya.¹⁸

Pada penelitian ini terdapat perbaikan keluhan sensorik pada kelompok yang mendapatkan intervensi RSWT. Hal ini dikarenakan gelombang kejut dapat menginduksi peningkatan kecepatan regenerasi aksional, karena melibatkan degenerasi *Wallerian* yang lebih cepat selesai sehingga proses regenerasi cepat tercapai.¹⁰ Penelitian sebelumnya melaporkan terdapat perbaikan latensi sensorik distal pada pasien CTS yang mendapatkan RSWT karena efek sintesis mielin dimana RSWT dapat meningkatkan proliferasi sel *Schwann*.¹⁶ Dengan adanya perbaikan lesi pada nervus medianus melalui mekanisme biomekanik dari latihan *gliding* dan mekanisme biokimiawi dari RSWT, diharapkan

kompresi berhasil dilepaskan sehingga remielinisasi, regenerasi aksion dan reinervasi saraf sensorik dapat terjadi.

Keterbatasan penelitian ini tidak dilakukan evaluasi EMG paska intervensi untuk mengetahui mekanisme efek RSWT terhadap respon sensorik dan motorik nervus medianus. Sifat subjektifitas pada saat wawancara untuk menilai BCTQ tidak dapat dikesampingkan. Evaluasi selama intervensi hanya dilakukan satu kali yaitu pada akhir minggu ke-4 intervensi sehingga tidak dapat menilai seberapa lama efek jangka panjang RSWT terhadap perbaikan derajat nyeri dan skor fungsional tangan.

SIMPULAN

Intervensi RSWT dan latihan *gliding* nervus medianus memberikan perbaikan derajat nyeri dan fungsional tangan penderita CTS yang lebih besar dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan latihan *gliding* nervus medianus. Pada penelitian yang akan datang perlu dilakukan evaluasi EMG paska intervensi untuk mengetahui mekanisme efek RSWT terhadap respon sensorik dan motorik nervus medianus, penilaian fungsional tangan menggunakan instrumen yang bersifat objektif, dan diperlukan *follow up* untuk menilai efek jangka panjang RSWT pada latihan *gliding* nervus medianus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yücel H, Seyithanoğlu H. Choosing the most efficacious scoring method for carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015;49(1):23-9.
2. Zhao M, Burke D. Median neuropathy (carpal tunnel syndrome). In: Frontera W, Silver J, ed. *Essential of Physical Medicine and Rehabilitation*. 3rd ed. Elsevier; 2015:174-9.
3. Martins RS, Siqueira MG. Conservative therapeutic management of carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(11):819-24.
4. De-La-Llave-Rincon AI, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, et al. Response of pain intensity to soft tissue mobilization and neurodynamic technique: A series of 18 patients with chronic carpal tunnel syndrome. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(6):420-7.
5. Horng YS, Hsieh SF, Tu YK, Lin MC, Horng YS, Wang J Der. The comparative effectiveness of tendon and nerve gliding exercises in patients with carpal tunnel syndrome: A randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(6):435-42.
6. Duymaz T, Sindel D, Kesiktaş N, Müslümanoğlu L. Efficacy of some combined conservative methods in the treatment of carpal tunnel syndrome: A randomized controlled clinical and electrophysiological trial. *Turkish J Rheumatol.* 2012;27(1):38-46.
7. Ballesterro-Pérez R, Plaza-Manzano G, Urraca-Gesto A, et al. Effectiveness of Nerve Gliding Exercises on Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017;40(1):50-9.
8. Huisstede BM, Hoogvliet P, Franke TP, Randsdorp MS, Koes BW. Carpal Tunnel Syndrome: Effectiveness of Physical

- Therapy and Electrophysical Modalities. An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(8):1623–34.
9. Kim SD. Efficacy of tendon and nerve gliding exercises for carpal tunnel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(8):2645–8.
 10. Kim JC, Jung SH, Lee SU, Lee SY. Effect of extracorporeal shockwave therapy on carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med (United States).* 2019;98(33).
 11. Rashad UM, Kishk NA, Mansour WT, *et al.* Effect of extracorporeal shock wave therapy on different severities of carpal tunnel syndrome. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2020;56(1).
 12. Wu YT, Ke MJ, Chou YC, *et al.* Effect of radial shock wave therapy for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Orthop Res.* 2016;34(6):977–84.
 13. Physics of shock waves. Diunduh dari : <http://www.slideshare.net/Onurozbulut/physics-of-shock-waves>.
 14. Ke MJ, Chen LC, Chou YC, *et al.* The dose-dependent efficiency of radial shock wave therapy for patients with carpal tunnel syndrome: A prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2016;6(161):2–11.
 15. Atthakomol P, Manosroi W, Phanphaisarn A, Phrompaet S, Iammatavee S, Tongprasert S. Comparison of single-dose radial extracorporeal shock wave and local corticosteroid injection for treatment of carpal tunnel syndrome including mid-term efficacy: A prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1–9.
 16. Raissi GR, Ghazaei F, Forogh B, Madani SP, Daghighzadeh A, Ahadi T. The Effectiveness of Radial Extracorporeal Shock Waves for Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(2):453–60.
 17. Hakim AL, Tjandra R, Tunnel C, Assessment S. Hubungan Tingkat Keparahan Gejala Dan Status Fungsional Pada Pasien Carpal Tunnel Syndrome Diukur Menggunakan Carpal Tunnel Syndrome Assessment. *Diponegoro Med J (Jurnal KedoktDiponegoro).* 2016;5(3):174–87.
 18. Padua L, Coraci D, Erra C, *et al.* Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1273–84.



Original Article

Hubungan Antara Kelelahan dan Kualitas Hidup Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Feny Julia Ambrella, Agnita Utami, Eka Wisanti

Program Studi Sarjana Keperawatan STIKes Hang Tuah Pekanbaru

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.624>

Diajukan: 22 Agustus 2021
Diterima: 22 September 2021

Afiliasi Penulis:
Program Studi Sarjana Keperawatan
STIKes Hang Tuah Pekanbaru

Korespondensi Penulis:
Feny Julia Ambrella
Jl. Keliling, Pekanbaru, Riau
Indonesia, 28281

E-mail:
fennyjuliaa@gmail.com

Latar belakang : Kanker salah satu penyakit yang dapat menimpa semua golongan umur terutama pada anak-anak. Anak yang menderita kanker, harus menjalani berbagai pengobatan untuk dapat mematikan sel-sel kanker yang ada di tubuh mereka. Salah satu efek samping dari pengobatan yaitu kelelahan yang dapat menyebabkan kualitas hidup yang terganggu pada anak kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi apakah kelelahan dapat memengaruhi kualitas hidup anak dengan kanker yang menjalani pengobatan.

Metode : Penelitian ini menggunakan deskriptif korelasi yaitu *cross sectional*. Subyek penelitian adalah 45 orang dengan kriteria inklusi pasien berusia 2–18 tahun, pasien dengan kanker yang singgah di YKAKI Riau, pasien yang menandatangani *informed consent* dan bersedia menjadi responden, sedang menjalani pengobatan, kriteria eksklusinya yaitu pasien dalam kondisi yang tidak stabil / menurun. Teknik pengambilan sampel menggunakan *accidental sampling*. Kelelahan dan kualitas hidup diukur dengan menggunakan *PedsQoL Multidimensional Fatigue Scale* dan *PedsQoL Generic Core Scales 4.0*. Pada analisis data menggunakan *Spearman rank*.

Hasil : Hasil penelitian yaitu terdapat hubungan kelelahan terhadap kualitas hidup pada anak dengan kanker (nilai $p=0,031$), serta menunjukkan rerata skor kelelahan anak kanker yang menjalani pengobatan yaitu 46.80 (semakin tinggi skor kelelahan semakin ringan kelelahan yang dirasakan), sedangkan kualitas hidup sebanyak 34 orang (75,6%) anak kanker memiliki kualitas hidup terganggu. Hasil penelitian ini diharapkan mampu membantu upaya peningkatan kualitas hidup anak dengan kanker untuk mengurangi terjadinya kelelahan akibat dari pengobatan yang dijalannya agar kualitas hidup anak tidak terganggu.

Simpulan : Terdapat hubungan secara bermakna antara kelelahan dan kualitas hidup pada anak dengan kanker yang menjalani pengobatan.

Kata kunci : anak dengan kanker, kelelahan, kualitas hidup, pengobatan.

The Relationship Between Fatigue and Quality of Life in Children with Cancer Undergoing Treatment

Abstract

Background : Cancer is a disease that can affect all age groups, especially children. Children who suffer from cancer, must undergo various treatments to be able to kill the cancer cells in their bodies. One of the side effects of treatment is fatigue which can lead to impaired quality of life in children with cancer. The aim of this study was to identify whether fatigue can affect the quality of life of children with cancer undergoing treatment.

Methods : This study uses a descriptive correlation, namely cross sectional. The research subjects were 45 people with the inclusion criteria of patients aged 2–18 years, patients with cancer who stopped at YKAKI Riau, patients who signed the informed consent and were willing to become respondents, were undergoing treatment, the exclusion criteria were patients in unstable/deteriorating condition. The sampling technique used was accidental sampling. Fatigue and quality of life were measured using the PedsQoL Multidimensional Fatigue Scale and the PedsQoL Generic Core Scales 4.0. In data analysis using Spearman rank.

Results : The results showed that there was a relationship between fatigue and quality of life in children with cancer (p value = 0.031), and the average fatigue score for cancer children undergoing treatment was 46.80 (the higher the fatigue score, the lighter the fatigue felt), while the quality of life was as much as 46.80. 34 people (75.6%) children with cancer have a disturbed quality of life. The results of this study are expected to be able to help efforts to improve the quality of life of children with cancer to reduce the occurrence of fatigue due to the treatment they undergo so that the quality of life of children with cancer is not disturbed.

Conclusion : There is a significant relationship between fatigue and quality of life in children with cancer undergoing treatment.

Keywords : children with cancer, fatigue, quality of life, treatment.

PENDAHULUAN

Kanker dapat terjadi pada semua orang dan di bagian tubuh termasuk golongan umur, dapat timbul pada laki-laki, perempuan ataupun pada anak-anak.²¹ *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 mengungkapkan kanker penyebab utama kematian bagi remaja dan anak-anak di seluruh dunia dan ada sekitar 300.000 anak dengan usia 0 hingga 19 tahun telah didiagnosis menderita kanker setiap tahunnya, untuk di Indonesia setiap tahun ada sekitar 4100 kasus baru kanker pada anak.^{1,24} Data Riskesdas (2018) menunjukkan prevalensi kanker di Indonesia pada tahun 2013 sekitar 1,4% dan meningkat menjadi 1,8% pada tahun 2018 dengan jumlah tertinggi di Daerah Istimewa Yogyakarta yaitu 4,9%.⁷ Prevalensi kanker yang terus meningkat membutuhkan pengobatan yang berkualitas, salah satu pengobatan kanker yang dijelaskan dalam Miller, Jacob dan Hockenberry (2011) adalah seperti kemoterapi, radiasi, dan transplantasi sumsum tulang merupakan sebagai pencetus utama terjadinya kelelahan. Efek kelelahan pada anak dengan kanker dapat menghancurkan baik secara fisik maupun secara psikologis seperti ketidakmampuan berkonsentrasi, anoreksia, pengecilan otot, memperlambat proses penyembuhan fisik yang dapat memengaruhi kualitas hidup mereka.¹⁵

Kelelahan pada pasien kanker merupakan tanda gejala yang sangat umum terjadi pada pasien kanker serta berbeda dengan kelelahan yang dialami oleh individu yang sehat di dalam kehidupan sehari-hari.¹⁸ Kualitas hidup adalah evaluasi individu tentang fungsi dan kesejahteraan dirinya di berbagai ranah kehidupan

sesuai dengan budaya, nilai, dan harapan individu tersebut.²² Hasil studi pendahuluan yang dilakukan peneliti kepada lima orang responden mendapatkan hasil bahwa responden sering mengalami kelelahan yang berbeda-beda dari berbagai kalangan umur. Pada kelima responden ini peneliti mengungkapkan bahwa kelimanya sering mengalami kelelahan serta dampak yang diakibatkan dari berbagai pengobatan, seperti dalam melakukan aktivitas responden tersebut sangat dibatasi, gunanya adalah untuk mencegah terjadinya kelelahan yang berkepanjangan yang berdampak pada kualitas hidup mereka. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara kelelahan dan kualitas hidup anak dengan kanker yang menjalani pengobatan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain *cross sectional* dan dilakukan pada bulan Februari-Agustus 2020 di Yayasan Kasih Anak Kanker Indonesia (YKAKI) Riau dengan jumlah subyek penelitian sebesar 50 orang. Jumlah ini telah memenuhi syarat perhitungan besar sampel minimal penelitian sebesar 45 orang. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang berusia 2–18 tahun, pasien dengan kanker yang singgah di YKAKI Riau, pasien yang menandatangani *informed consent* dan bersedia menjadi responden, sedang menjalani pengobatan, serta untuk kriteria eksklusinya yaitu pasien dalam kondisi yang tidak stabil/menurun.

Variabel dependen penelitian ini yaitu kualitas hidup, sementara untuk variabel independen pada

penelitian ini adalah kelelahan pada anak dengan kanker. Penilaian kelelahan pada anak dilakukan menggunakan PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* sedangkan penilaian kualitas hidup dilakukan menggunakan PedsQL *Generic Core Scale 4.0*. Pengolahan dan analisis data menggunakan program analisis komputer yaitu SPSS *Statistic version 23.0*.

Pengambilan sampel menggunakan teknik *accidental sampling*. Analisis data menggunakan analisis univariat dan bivariat yang menggunakan uji *Spearman rank*. Penelitian ini sudah lulus kaji etik di komite etik STIKes Hang Tuah Pekanbaru dengan Nomor 404/KEPK/STIKes-HTP/VII/2020.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Responden

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata usia pada anak dengan kanker yaitu 8,9, untuk standar deviasi pada anak dengan kanker yaitu 4,58, serta usia terendah 2 tahun, sedangkan usia yang tertinggi 17 tahun dengan

confidence interval (CI) 95% = 7,5–10,2 dari 45 sampel. Jenis kelamin pada anak dengan kanker lebih banyak laki-laki sebesar 60,0%, tabel pendidikan orang tua yaitu SMA sebesar 62,2%, untuk jenis kanker responden mayoritas mengalami penyakit leukemia sebesar 91,1%, lama pengobatan sebagian besar responden menjalani pengobatan <1 tahun sebesar 60,0% dari 45 sampel. Pada jenis pengobatan semua responden menjalani pengobatan dengan kemoterapi yaitu 100,0%.

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa gambaran responden berdasarkan skor kelelahan didapatkan rerata sebesar 46,80 (95% CI = 42,90–50,70) dari rentang skor 0–100 (semakin tinggi skor, kelelahan semakin ringan), dan nilai tengah (median) untuk skor kelelahan yaitu 45,83, serta simpangan baku (standar deviasi) pada skor kelelahan yaitu 12,98, nilai kelelahan paling rendah yaitu 23,91 dan yang paling tinggi yaitu 79,17 dengan 45 sampel.

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa gambaran responden berdasarkan kualitas hidup pada anak yang menjalani pengobatan sebagian besar

TABEL 1

Gambaran Responden Berdasarkan usia, jenis kelamin, pendidikan, jenis kanker, lama pengobatan Tahun 2020 (n=45)

Variabel	Mean	SD	Min – Max	95% CI
Usia	8,9	4,58	2 – 17	7,5-10,2

Variabel	Frekuensi (f)	Persentase (%)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	27	60,0
	Perempuan	18	40,0
Pendidikan Orang Tua	Rendah (SD-SMP)	14	31,1
	Sedang (SMA)	28	62,2
	Tinggi (Perguruan Tinggi)	3	6,7
Jenis Kanker	Leukimia	41	91,1
	Retinoblastoma	3	6,7
	Limfoma	1	2,2
Lama Pengobatan	<1 Tahun	27	60,0
	1 – 3 Tahun	17	37,8
	4 – 6 Tahun	1	2,2

TABEL 2

Gambaran Responden Berdasarkan Skor Kelelahan Tahun 2020 (n=45)

Variabel	Mean	Median	SD	Min – Max	95% CI
Skor Kelelahan	46,80	45,83	12,98	23,91 – 79,17	42,90 – 50,70

*SD = Standar Deviasi, * CI = *Confidence Interval*

TABEL 3
Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Kategori Kualitas Hidup Tahun 2020 (n=45)

Variabel	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Kualitas Hidup Terganggu	34	75,6
Tidak Terganggu	11	24,4

*SD = Standar Deviasi, * CI = Confidence Interval

terganggu dengan jumlah 34 responden.

Hubungan Kelelahan terhadap Kualitas Hidup Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Berdasarkan hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa untuk nilai p (*value*) kurang dari atau sama dengan 0,05 ($p \leq 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan kelelahan dengan kualitas hidup anak kanker yang menjalani pengobatan dengan p (*value*) 0,031 dari 45 sampel.

PEMBAHASAN

A. Karakteristik Responden

1. Usia

Berdasarkan hasil penelitian terkait usia, peneliti mengungkapkan bahwa rerata usia anak yaitu 8,9 (usia sekolah). Hal ini menunjukkan bahwa penyakit kanker juga dapat menyerang pada anak-anak dan remaja (usia muda). Penelitian ini serupa dengan penelitian lainnya yang diteliti oleh Hermalinda dan Novrianda (2016) mengungkapkan bahwa usia responden pada anak dengan kanker berkisar antara 1–16 tahun, tetapi diperoleh hasil rata-rata *mean* 4,75 (usia pra sekolah) dari 30 responden.¹⁰

2. Jenis Kelamin

Berdasarkan hasil penelitian untuk jenis kelamin, laki-laki lebih dominan dari pada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hermalinda dan Novrianda (2016), yang menjelaskan bahwa sebagian besar penelitian mereka yang banyak mengalami kanker yaitu berjenis kelamin laki-laki daripada perempuan.¹⁰ Hal ini juga sejalan dengan teori bahwa laki-laki lebih banyak terdiagnosis kanker daripada perempuan.³

Berdasarkan penelitian yang diteliti oleh Utami, Chodidjah, Waluyanti (2020), mengungkapkan bahwa tidak ada keterkaitan antara jenis kelamin dengan kelelahan yang terjadi pada anak dengan kanker.²³ Penelitian selanjutnya Hooke, Garwick, dan Gross (2011) mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap skor kelelahan yang terjadi pada anak yang terdiagnosis kanker.¹¹ Hal ini menunjukkan bahwa pada penelitian ini juga tidak terdapat perbedaan antara jenis kelamin

perempuan dengan laki-laki terkait kelelahan yang dapat memengaruhi kualitas hidup anak.

3. Pendidikan Orang Tua

Hasil penelitian untuk pendidikan orang tua, peneliti mendapatkan hasil bahwa tingkat pendidikan orang tua sebagian besar adalah berpendidikan SMA. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mariyana (2019), mengungkapkan bahwa tingkat pendidikan orang tua pada anak dengan kanker yaitu berpendidikan SMA.¹³

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hapsari, Rahmawati, dan Sugiarti (2019), mengungkapkan bahwa tingkat pendidikan orang tua pada anak dengan kanker sebagian besar berpendidikan SMP.⁸ Hal ini sesuai pada teori yang dikemukakan oleh Notoatmodjo (2010), menjelaskan bahwa pendidikan adalah upaya pembelajaran yang dilakukan kepada seseorang agar memiliki pengetahuan yang baik, serta semakin tinggi pendidikan seseorang maka semakin luas wawasannya agar dapat melakukan tindakan-tindakan dalam memelihara kesehatan.¹⁷

4. Jenis Kanker

Hasil penelitian untuk jenis kanker, pada penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas anak dengan kanker di Yayasan Kasih Anak Kanker Indonesia Riau menderita penyakit leukemia. Jenis kanker lainnya pada penelitian ini yaitu retinoblastoma dan limfoma. Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Irmawati, Irwanto dan Cahyadi (2012) dari hasil penelitian mereka menyebutkan bahwa jumlah subjek penderita leukemia.¹²

Penelitian lainnya yang serupa yang dilakukan oleh Handian dan Maria (2018), dari hasil penelitiannya menyebutkan bahwa sebagian besar anak dengan kanker didiagnosis leukemia.⁹ Hal ini sejalan dengan teori Rini (2017), menjelaskan bahwa penyakit leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak dialami oleh anak-anak.²⁰ Teori lainnya yang dikemukakan oleh *American Cancer Society* (ACS) tahun 2019, mengungkapkan bahwa leukemia adalah jenis kanker yang paling umum terjadi pada anak, yang menyumbang sekitar 28% dari semua kanker pada anak-anak.¹

5. Jenis Pengobatan

Berdasarkan hasil penelitian untuk jenis pengobatan, pada penelitian ini menunjukkan bahwa anak dengan kanker di YKAKI Riau secara keseluruhan menjalani pengobatan kemoterapi. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang dilakukan oleh Nurhidayah, Hendrawati, Mediani dan Adistie (2016); Arini (2018), mengungkapkan pengobatan yang dijalani pada anak dengan kanker yaitu pengobatan kemoterapi.^{2,19} *Children National Hospital* (2020) mengungkapkan bahwa kemoterapi merupakan salah satu jenis pengobatan yang umum digunakan untuk mengobati jenis kanker.⁶

6. Lama Pengobatan

Berdasarkan hasil penelitian untuk lama pengobatan, pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa lama pengobatan yang dijalani pada anak dengan kanker sebagian besar <1 tahun. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nurhidayah, Hendrawati, Mediani dan Adistie (2016), mengungkapkan bahwa lama terapi/ pengobatan yang dijalani pada anak dengan kanker yaitu sebagian besar <1 tahun.¹⁹

Menurut Hermalinda dan Novrianda (2016) mengungkapkan bahwa diagnosis kanker serta pengobatannya itu seperti radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan yang dapat menyebabkan terjadinya distress psikososial dan perubahan lingkungan biokimiayang berhubungan dengan harapan dan kualitas hidup.¹⁰

B. Variabel Penelitian

1. Gambaran Skor Kelelahan Pada Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Anak dengan kanker harus mendapatkan pengobatan yang berkelanjutan, seperti kemoterapi, radioterapi dan lain sebagainya. Kemoterapi yang berkelanjutan pada anak kanker dapat menyebabkan beberapa efek samping, salah satunya yaitu dapat menyebabkan kelelahan. Miller, Jacob dan Hockenberry (2011) bahwa pengobatan kanker salah satunya seperti kemoterapi merupakan sebagai pencetus utama terjadinya kelelahan.¹⁵ Kelelahan merupakan perasaan letih yang dapat mencakup fisik dan emosional yang dapat dikatakan sebagai perasaan tidak berdaya ataupun energi yang berkurang untuk melakukan suatu aktivitas yang ingin dikerjakan.¹⁸ Berdasarkan hasil penelitian pada anak dengan kanker yang menjalani pengobatan, didapatkan hasil rerata kelelahan keseluruhan yang dialami anak sebesar 46,80. Hal ini menunjukkan bahwa anak yang menjalani pengobatan mengalami kelelahan hampir mendekati nilai rata-rata. Penelitian ini hampir mendekati nilai skor kelelahan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utami, Chodidjah dan Waluyanti (2020) mengungkapkan bahwa rerata kelelahan yang dialami oleh anak yang menjalani kemoterapi yaitu 48,80.²³

Anak dengan kanker akan mengalami kelelahan baik dari segi pengobatan yang dijalani maupun dengan penyakit kanker yang di alaminya. Berdasarkan hasil penelitian rerata usia responden pada penelitian ini yaitu berada di rentang usia sekolah, pada usia sekolah anak lebih mudah merasa lelah atau kurang berenergi karena anak banyak melakukan aktivitas di sekolah maupun dengan teman sebayanya, anak juga tidak dapat berkonsentrasi di sekolah, serta anak sering berbaring di tempat tidur. Hal ini sesuai dengan penelitian Chiang, Yeh, Wang dan Yang (2009) mengungkapkan bahwa fenomena kelelahan yang terjadi pada usia sekolah atau usia 9 tahun yang menggambarkan kelelahan seperti anak mudah lelah atau kurang energi, anak tidak dapat berkonsentrasi di sekolah, lebih banyak menghabiskan waktu di tempat tidur / sering beristirahat serta ada terkadang juga kesulitan dalam berfikir.⁵

2. Gambaran Kualitas Hidup pada Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Definisi kualitas hidup yaitu persepsi individu terkait kedudukannya dalam kehidupan yang berhubungan dengan budaya dan nilai serta adanya harapan yang tidak terfokus pada efek fisik maupun pengobatan.²⁵ Berdasarkan hasil penelitian menggunakan PedsQoL Generic 4.0, diperoleh distribusi frekuensi responden kualitas hidup pada anak dengan kanker sebagian besar terganggu dengan jumlah 34 orang anak (75,6%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Masubrim (2014) yang menggunakan PedsQoL Generic 4.0 bahwa kualitas hidup pada anak dengan kanker termasuk dalam kategori kualitas hidup terganggu.¹⁴

Penelitian lainnya yang teliti oleh Nurhidayah, Hendrawati, Mediani dan Adistie (2016) yang memperlihatkan bahwa sebagian besar anak dengan kanker memiliki kualitas hidup yang buruk sebanyak 32 anak (53,3%).¹⁹ Penelitian lainnya yang juga dilakukan di Negara Pakistan menunjukkan bahwa kualitas hidup pada anak dengan kanker memiliki nilai *mean* 46,11 jauh lebih buruk. Kualitas hidup merujuk pada hasil sosial, emosional, dan fisik dari perawatan kesehatan seperti yang dirasakan oleh anak-anak dan remaja penderita kanker.⁴ Kualitas hidup sering disamakan dengan kemampuan aktivitas fisik seseorang dalam keadaan sehat atau sakit dalam kehidupan sehari-hari.¹⁶ Pada penelitian ini berdasarkan analisis pada kuesioner PedsQoL Generic 4.0 apabila ditinjau dari fungsi fisik, emosi, sosial dan sekolah, anak dengan kanker memiliki kualitas hidup yang cenderung lebih baik pada fungsi sosial. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nurhidayah, Hendrawati, Mediani dan Adistie (2016) bahwa fungsi sosial lebih baik dari pada fungsi lainnya karena pada fungsi sosial anak mendapat dukungan dari orang-orang di sekitarnya baik dari teman sekolahnya maupun dari rumah sakit. Kualitas hidup dengan nilai *mean* terendah juga terdapat pada

fungsi emosi dan fungsi sekolah, seperti berdasarkan hasil penelitian ini pada usia anak yang termasuk ke dalam kategori usia sekolah kualitas hidupnya sering dikaitkan dengan bahwa anak merasakan capek ketika berjalan, merasa cepat lelah dalam melakukan aktivitas sehari-hari di sekolah, merasa khawatir, aktivitas di sekolah terganggu, sering izin tidak masuk karena sedang menjalani pengobatan serta banyak beristirahat.¹⁹

C. Hubungan Kelelahan terhadap Kualitas Hidup Anak dengan Kanker yang Menjalani Pengobatan

Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kelelahan terhadap kualitas hidup pada anak dengan kanker yang menjalani pengobatan dengan nilai p value 0,031 <0,05. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Sidabutar, Anandari, C, Karli, Katagori dan Wirawan (2012) mengungkapkan bahwa pengobatan yang dialami oleh anak dengan kanker yang efek samping salah satunya kelelahan dapat berpengaruh besar terhadap kualitas hidup anak.²² Penelitian lainnya yang serupa oleh Hermalinda dan Novrianda (2016) mengungkapkan bahwa berdasarkan tingkat kelelahan yang terjadi pada anak dengan kanker adalah cukup berat, maka dari itu hal ini dapat memengaruhi kualitas hidup pada anak.¹⁰

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat adanya hubungan yang bermakna antara kelelahan dan kualitas hidup anak dengan kanker yang menjalani pengobatan. Kelelahan merupakan salah satu efek samping dari pengobatan yang dapat berpengaruh terhadap kualitas hidup anak seperti anak mengalami kelemahan, cepat lelah, kurang berkonsentrasi, depresi dan kurang motivasi. Hasil rerata pada penelitian ini untuk kelelahan pada anak yang menjalani pengobatan adalah sebesar 46,80, sementara untuk kualitas hidup pada anak dengan kanker sebagian besar terganggu 75,6%.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah proses pengambilan data yang dilakukan di YKAKI Riau pada anak dengan kanker dikarenakan pandemi COVID-19 saat ini yang membuat peneliti tidak bisa berjumpa dengan pasien secara langsung karena ketentuan/peraturan dari pihak YKAKI Riau. Peneliti hanya memberikan kuesioner penelitian kepada enanggungjawab di YKAKI Riau dan menjelaskan berbagai prosedur tata cara mengisi kuesioner tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2019c). *Types of cancer that develop in children*. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/types-of-childhood-cancers.html>
- Arini, T. (2018). Symptom experience pada anak kanker di Yogyakarta. *Prosiding Seminar Nasional dan Deseminasi Penelitian Kesehatan*, 1(1), 119-124. https://ejournal.stikes-bth.ac.id/index.php/P3M_PSNDPK/article/view/359.
- Cancer Research UK. (2018). *Risks and causes of cancer in children*. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/risks-causes>
- Chaudhry, Z. & Siddiqui, S. (2012). Health related quality of life assessment in Pakistani paediatric cancer patients using PedsQL™ 4.0 generic core scale and PedsQL™ cancer module. *Chaudhry and Siddiqui Health and Quality of Life Outcomes*, 10(52), 2-8. 10.1186/1477-7525-10-52
- Chiang, Y. C., Yeh, C. H., Wang, K. W. K., & Yang, C. P. (2009). The experience of cancer-related fatigue in Taiwanese children. *European Journal of Cancer Care*, 18(1), 43-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2007.00884.x>
- Children National Hospital. (2020). Pediatric chemotherapy. <https://childrensnational.org/visit/conditions-and-treatments/cancer/chemotherapy>
- Diperoleh dari RISKESDAS (2018). <https://www.kemkes.go.id/resources/download/infoterkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>
- Hapsari, H., Indri, Rahmawati, I. & Sugiyarti. (2019). Peningkatan pengetahuan orang tua dalam perawatan efek samping kemoterapi pada anak leukemia melalui booklet di rumah sakit, 8(2), 82-87. <https://doi.org/10.33475/jikmh.v8i2.196>
- Handian, L. & Maria, L. (2018). Gambaran kualitas hidup anak dengan kanker di Wilayah Malang, Indonesia. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 4(2), 83-87. 10.33023/jikep.v4i2.173.
- Hermalinda, & Novrianda, D. (2016). Skor fatigue pada anak dengan kanker di ruang perawatan anak rsup dr. m. djamil padang. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*, 3(1), 40-47. https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/jk_sriwijaya/article/view/6405
- Hooke, M., Chaterine, Garwick, A., W. & Gross, C., R. (2011). Fatigue and physical performance in children and adolescents receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 38(6), 649-657.
- Irmawati, M., Irwanto, & Cahyadi, A. (2012). Penilaian kualitas hidup anak penderita kanker. *Jurnal Ners*, 7(2), 148-152. <https://e-journal.unair.ac.id/JNERS/article/download/4014/2735>
- Mariyana, R. (2019). Respon emosional orang tua dalam merawat anak dengan kanker dalam kondisi perawatan paliatif. *Jurnal Keperawatan*, 14(2), 55-63. 10.25077/njk.14.2.53-58.2018
- Marsubrim, P., Maharani, Tristanita. (2014). Kualitas hidup sindrom nefrotik menggunakan penilaian pediatrik quality life inventory. *Thesis*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Miller, E., Jacob, E., & Hockenberry, M. J. (2011). Nausea, pain, fatigue, and multiple symptoms in hospitalized children with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 38(5). <https://doi.org/10.1188/11.ONF.E382-E393>
- Muhaimin, T. (2010). Mengukur kualitas hidup anak. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 5(2), 51-55. <http://jurnalkesmas.ui.ac.id/index.php/kesmas/article/view/148>
- Notoatmodjo, S. (2010). *Promosi kesehatan teori dan aplikasi* (Edisi revisi). Jakarta: Rineka Cipta.
- Nugroho, S., T., Anggorowati, & Johan, A. (2017). Kualitas tidur dan fatigue pada klien cancer. *Adi Husada Nursing Journal*, 3(1), 88-92. <https://doi.org/https://adihusada.ac.id/jurnal/index.php/AHNJ/article/download/84/83>.
- Nurhidayah, I., Hendrawati, S., Mediani, H., S., & Adistie, F. (2016). Kualitas hidup pada anak dengan kanker. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 4(1), 45-59. <https://doi.org/10.24198/jkp.v4n1.5>
- Rini, A. Tri. (Maret, 2017). Jenis dan gejala kanker pada anak. *OMNI Magazine*, 8-9. https://www.omni-hospitals.com/omnimag/OMNIMag_edisi3-mar.pdf

21. Sabella, R. (2010). *Libas kanker dengan terapi herbal, buah dan sayuran*. Cetakan Pertama. Klaten. Galmas Publisher.
22. Sidabutar, F. M., Anandari, A. R., C. E., K. I., K. Y., & W. Henny., E. (2012). Gambaran kualitas hidup pasien kanker pediatrik usia sekolah. *Indonesian Journal of Cancer*, 6(2), 73-78. <https://indonesianjournalofcancer.or.id/e-journal/index.php/ijoc/article/view/186>.
23. Utami, A., Chodidjah, S., & Waluyanti, F., Tri. (2020). Kadar hemoglobin, depresi, dan nyeri memperberat kelelahan pada anak yang menjalani kemoterapi. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 6(1):1-6. jurnal.htp.ac.id/keskom/article/download
24. World Health Organization. (2018). Cancer in children. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
25. World Health Organization. (2020). WHOQOL: measuring quality of life. <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>



Original Article

Gambaran Audiogram pada Pasien TB-MDR di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Anton Hilman, Wijana, Ratna Anggraeni

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.613>

Diajukan: 16 Agustus 2021
Diterima: 27 September 2021

Afiliasi Penulis:

Departemen Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran /
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi Penulis:

Anton Hilman
Jl. Pasteur No.38, Sukajadi, Bandung,
Jawa Barat 40161,
Indonesia

E-mail:

dr.Antonhilman@gmail.com

Latar belakang : Tuberkulosis *multidrug resistance* (TB MDR) adalah kondisi penyakit TB yang resisten terhadap minimal dua obat anti TB yaitu isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa resisten obat TB lainnya. Masalah penting yang timbul akibat terapi TB MDR adalah ototoksik yang berkaitan dengan penggunaan aminoglikosida. Monitoring fungsi pendengaran adalah hal penting dalam pemantauan efek ototoksik. Penelitian dilakukan untuk mengetahui gambaran audiogram pada pasien TB-MDR yang mendapat pengobatan kanamisin di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung.

Metode : Telah dilakukan penelitian deskriptif retrospektif *cross sectional* pada pasien TB MDR di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua rekam medis pasien TB MDR di poliklinik TB MDR RSHS Bandung pada periode 1 Januari – 31 Desember 2018. Kriteria eksklusi adalah riwayat perforasi membran timpani, kelainan kongenital telinga, gangguan pendengaran sebelum terapi, dan data rekam medis yang tidak lengkap.

Hasil : Terdapat 97 pasien yang menjadi sampel penelitian. TB MDR banyak diderita kelompok usia 18–34 tahun. Pada akhir bulan pertama terapi didapatkan perubahan audiogram pada 9 pasien (9,3%) dan bulan keempat sebanyak 22 pasien (22,7%) berupa gangguan dengar sensorineural dengan derajat beragam.

Simpulan : Perubahan gambaran audiogram sudah terjadi pada akhir bulan pertama terapi TB MDR yang ditandai dengan adanya gangguan dengar sensorineural.

Kata kunci : Ototoksisitas, TB MDR, Kanamisin, SNHL, Audiometri.

Audiogram Profile of MDR-TB Patients in Hasan Sadikin General Hospital Bandung

Abstract

Background : Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is a disease condition of TB that resistant to at least two anti TB drug regimen isoniazid and rifampin, with or without resistance to other anti-tuberculosis drugs. An important problem arising from MDR TB therapy is the ototoxicity associated with use of aminoglycosides. Monitoring of hearing function is important to evaluate ototoxic effects. This study was conducted to determine the audiogram profile in MDR-TB patients who received kanamycin therapy in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung

Methods : A retrospective descriptive study with a cross sectional design was conducted on MDR TB patients at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung (RSHS) Bandung. The inclusion criteria of this study is all medical records of MDR TB patients at the MDR TB polyclinic RSHS Bandung in the period January 1 – December 31 2018. Exclusions criteria were a history of tympanic membrane perforation, congenital ear abnormalities, hearing loss before therapy, and incomplete medical record data.

Results : There were 97 patients in the study sample. MDR TB mostly affects the 1834 year age group. At the end of the first month of therapy, audiogram changes were found in 9 patients (9.3%) and in the fourth month, 22 patients (22.7%) have sensorineural hearing loss with varying degrees.

Conclusion : Changes in the audiogram profile have occurred at the end of the first month of MDR TB therapy which is characterized by sensorineural hearing loss.

Keywords : Ototoxicity, MDR TB, Kanamycin, SNHL, Audiometry

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab kematian utama dan penyebab kematian pertama akibat agen infeksius di dunia. Sebanyak 3,6% kasus TB baru dan 17% kasus TB terapi ulang merupakan kasus TB MDR secara global.¹⁻³ Terapi TB MDR menggunakan panduan obat anti tuberkulosis *multidrug resistance* yang terdiri dari obat anti TB lini pertama dan kedua, serta dibagi dalam 5 kelompok berdasar potensi dan efikasinya. Panduan standar OAT MDR yang diberikan adalah Kanamisin, Etionamid, Sikloserin, Pirazinamid, Levofloxacin, Etambutol, atau dengan Etionamid, Pirazinamid, Levofloxacin, Sikloserin, dan Etambutol.^{4,5}

Masalah penting yang timbul akibat terapi TB MDR adalah toksisitas, terutama ototoksik yang berkaitan dengan penggunaan obat golongan aminoglikosida. Obat ini secara luas diketahui memiliki efek toksik terhadap telinga berupa gangguan pendengaran, tinitus, dan atau gangguan keseimbangan. Efek samping tersebut bersifat permanen, yang terjadi akibat kerusakan sel rambut luar pada koklea dan kerusakan sel sensorik tipe I pada organ keseimbangan. Obat ototoksik awalnya memengaruhi area basal koklea dan jika berlanjut kerusakan akan menyebar ke arah apeks koklea.^{5,6}

Penggunaan regimen terapi aminoglikosida tidak dapat dihindari pada pasien TB MDR, sehingga diperlukan strategi untuk meminimalisasi derajat gangguan pendengaran pada pasien TB MDR dengan melakukan evaluasi fungsi pendengaran, salah satunya dengan audiometri. Evaluasi dini gangguan pendengaran akibat efek ototoksik aminoglikosida

memberikan kesempatan kepada dokter untuk menilai ulang pemberian terapi sehingga dapat mengurangi dan mencegah gangguan pendengaran berat yang membutuhkan tatalaksana lebih lanjut.⁶⁻⁸

METODE PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian deskriptif retrospektif dengan desain *cross sectional* pada periode 1 November – 31 Desember 2019 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Penelitian dilakukan dengan mengambil data rekam medis pasien yang berobat jalan di poliklinik TB MDR RSHS periode 1 Januari – 31 Desember 2018. Sampel dipilih dengan metode *total sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua rekam medis pasien TB MDR yang mendapat terapi kanamisin. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah riwayat perforasi membran timpani, kelainan kongenital pada telinga, gangguan pendengaran sebelum terapi, dan data rekam medis yang tidak lengkap.

Pemeriksaan pendengaran dilakukan dengan audiometri nada murni menggunakan audiometer merk Kuduwave 5000 Pro, pada frekuensi 250 – 8000Hz dan intensitas -10 s.d 110 dB. Tipe gangguan dengar dikelompokkan menjadi gangguan dengar konduktif; gangguan dengar sensorineural dan gangguan dengar tipe campuran.

Derajat gangguan dengar merupakan hasil perhitungan rata-rata ambang dengar hantaran udara pada 4 frekuensi (500, 1000, 2000, 4000 Hertz). Dikelompokkan berdasarkan klasifikasi derajat gangguan pendengaran WHO 1991 yaitu ambang dengar normal (0-25dB), gangguan dengar derajat ringan

(26–40dB), gangguan dengar derajat sedang (41–60dB), gangguan dengar derajat berat (61–80dB) dan gangguan dengar derajat sangat berat (>81dB).

HASIL PENELITIAN

Terdapat 318 pasien TB MDR yang mendapat terapi OAT MDR pada periode 1 Januari – 31 Desember 2018. Dari 318 pasien didapatkan 114 (36%) pasien tidak kontrol (*drop out*) dan meninggal dengan berbagai sebab, 95 pasien (30%) memiliki data rekam medis audiogram tidak lengkap sehingga hanya 109 pasien (34%) yang memiliki data rekam medis lengkap. Dari 109 pasien, sebanyak 12 pasien (11%) gambaran audiogram nada murni abnormal dengan derajat beragam dan 97 pasien (89%) memiliki gambaran audiogram nada murni normal sebelum mendapatkan pengobatan TB MDR.

Berdasar karakteristik subjek penelitian didapatkan bahwa kelompok usia terbanyak pasien TB MDR adalah usia 18–34 tahun (51%). Jumlah pasien perempuan hampir sama dibanding dengan laki-laki (Tabel 1).

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik		N	%
Usia	<17 tahun	0	0
	18 – 34 tahun	50	51
	35 – 49 tahun	30	31
	50 – 64 tahun	17	18
	>65 tahun	0	0
Jenis kelamin	Laki-laki	47	49
	Perempuan	50	51

TABEL 2
Evaluasi Audiogram pasien pada akhir bulan pertama dan keempat terapi

Hasil Audiogram	Bulan ke-1				Bulan ke-4			
	Auris Dextra		Auris Sinistra		Auris Dextra		Auris Sinistra	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	88	90,7	88	90,7	75	77,3	75	77,3
SNHL Ringan	6	6,2	6	6,2	14	14,4	14	14,4
SNHL Sedang	3	3,1	3	3,1	7	7,2	7	7,2
SNHL Berat	0	0	0	0	1	1,1	1	1,1
SNHL Sangat Berat	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	97	100%	97	100%	97	100%	97	100%

^aMann–Whitney Test, ^bIndependent T–test

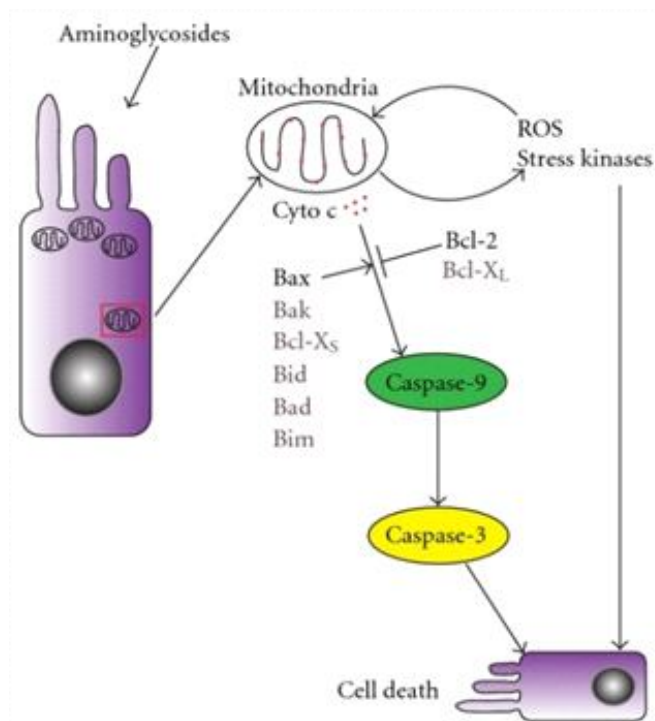
Perubahan audiogram pada akhir bulan pertama terapi TB MDR didapatkan pada 9 pasien (9,3%). Enam pasien (6,2%) mengalami gangguan pendengaran tipe sensorineural (*sensorineural hearing loss*, SNHL) derajat ringan dan 3 pasien (3,1%) mengalami SNHL derajat sedang pada kedua telinga. Pada evaluasi audiometri nada murni akhir bulan keempat terapi TB MDR ditemukan perubahan gambaran audiogram pada 22 pasien (22,7%) dengan derajat gangguan dengar yang beragam (Tabel 2).

Progresivitas penurunan fungsi pendengaran terjadi pada 2 pasien yang sudah mengalami gangguan pendengaran pada evaluasi audiometri akhir bulan pertama terapi. 1 pasien yang mengalami SNHL derajat ringan menjadi SNHL derajat berat dan 1 pasien dengan SNHL derajat sedang menjadi SNHL derajat berat.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien TB MDR selama periode 1 Januari – 31 Desember 2018 berdasarkan jenis kelamin hampir sama antara jumlah pasien laki-laki dan perempuan. Data penelitian ini sesuai dengan insidens TB MDR di Indonesia 2018. Usia terbanyak pasien TB MDR pada penelitian ini adalah usia produktif, yaitu kelompok usia 18–34 tahun. Usia produktif dapat berhubungan dengan mobilitas yang tinggi dan aktivitas pekerjaan yang menyebabkan pasien tidak teratur mengkonsumsi OAT sehingga dapat terjadi resistensi kuman TB.^{2,8,10-13}

Terapi kanamisin pada MDR-TB beresiko menyebabkan terjadinya gangguan pada beberapa fungsi tubuh, salah satunya fungsi pendengaran pada telinga yang bersifat ireversibel. Kerusakan pada sel rambut luar koklea dapat menimbulkan penurunan pendengaran permanen, sedangkan kerusakan pada organ vestibuler dapat menyebabkan gangguan keseimbangan, ataksia, dan nistagmus.^{6,7,10,12}



Gambar 1. Mekanisme Ototoksik Kanamisin (Ganesan, 2018:13)

Pada penelitian ini dilakukan tiga kali pemeriksaan audiometri pada pasien TB MDR. Pemeriksaan audiometri awal (*baseline*) sebelum mendapatkan terapi, pemeriksaan akhir bulan ke-1 terapi dan pemeriksaan pada akhir bulan ke-4. Pada pemeriksaan *baseline* didapatkan 97 pasien dengan gambaran audiogram dalam batas normal. Gambaran audiogram pada akhir bulan pertama didapatkan perubahan audiogram pada 9 pasien (9,3%). 6 pasien (6,2%) mengalami SNHL derajat ringan dan 3 pasien (3,1%) menderita SNHL derajat sedang pada kedua telinga. Hal ini sesuai dengan teori bahwa gangguan pendengaran karena pemberian kanamisin dapat terjadi secara dini setelah 3 hari, bahkan dapat terjadi segera setelah pemberian dosis pertama. Gangguan pendengaran yang permanen dapat tertunda dalam hitungan hari, minggu, bahkan dapat terjadi beberapa bulan setelah selesai terapi. Gangguan pendengaran umumnya terjadi pada kedua telinga. Efek ototoksik dari aminoglikosida dapat terjadi segera setelah terapi diberikan. Mekanisme ototoksik terjadi akibat kanamisin dalam sirkulasi masuk ke dalam koklea berikatan dengan besi dan membentuk radikal bebas berupa *reactive oxygen species* (ROS). ROS ini akan mengaktifkan enzim c-Jun N terminal kinase (JNK) yang akan masuk ke mitokondria menyebabkan pelepasan sitokrom c. Proses ini akan menginduksi apoptosis melalui kaspase, yang mengakibatkan rusaknya sel rambut luar akibat proses apoptosis (Gambar 1). Pada penelitian jangka panjang

yang dilakukan di India menunjukkan bahwa penurunan pendengaran akibat penggunaan aminoglikosida bersifat permanen dan *irreversibel*.^{11-13,15}

Evaluasi audiometri nada murni di akhir bulan keempat, ditemukan perubahan status pendengaran pada 22 pasien (22,7%) dengan derajat gangguan dengar yang beragam. (Tabel 2). Progresivitas penurunan pendengaran terjadi pada 2 pasien yang sudah mengalami gangguan pendengaran pada evaluasi audiometri akhir bulan pertama terapi. Satu pasien yang mengalami SNHL derajat ringan menjadi derajat berat dan 1 pasien dengan SNHL derajat sedang menjadi SNHL derajat berat. Peningkatan ambang dengar akibat penggunaan kanamisin bersifat progresif dan *irreversibel*, sehingga semakin lama penggunaan kanamisin, semakin besar kemungkinan terjadi kerusakan sel rambut luar dan kerusakan dapat mempengaruhi frekuensi rendah pada stadium lanjut setelah terjadi peningkatan pada frekuensi tinggi di awal proses ototoksik.^{5-7,14-16}

Kehilangan pendengaran yang permanen akibat penggunaan obat ototoksik memiliki efek dalam komunikasi, edukasi, dan sosial yang serius, karena itu harus dipertimbangkan apakah penggunaan obat yang memiliki efek ototoksik lebih banyak manfaat dibanding kerugiannya. Tatalaksana ototoksik diutamakan pada pencegahan karena sifat gangguan pendengaran umumnya *irreversibel*. Saat ini belum ditemukan terapi untuk menyembuhkan kerusakan akibat penggunaan obat ototoksik. Akan tetapi peneliti dan klinisi mencoba

mencari cara untuk meminimalkan efek ototoksik, salah satunya dengan monitoring fungsi pendengaran pada pasien yang mendapatkan terapi kanamisin pada TB MDR.^{5,9,14}

Monitoring fungsi pendengaran pada pasien TB MDR sangat penting untuk menemukan gangguan pendengaran lebih awal akibat obat ototoksik sehingga memberi kesempatan kepada klinisi untuk mengevaluasi efek samping pemberian obat secara dini dan mampu meminimalkan dan mencegah progresivitas gangguan pendengaran yang membutuhkan tatalaksana dan rehabilitasi yang lebih kompleks.^{9,10,14-16}

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu penelitian bersifat deskriptif retrospektif yang diambil dari data rekam medis pasien, sehingga hasil penelitian sangat dipengaruhi oleh kelengkapan data pada rekam medis pasien. Data pemeriksaan fungsi pendengaran pada penelitian ini menggunakan audiometri nada murni konvensional, dimana audiometer ini hanya menggunakan frekuensi 250 hingga 8000 Hz. Sementara ototoksitas lebih cepat ditemukan pada frekuensi tinggi. Banyak sampel penelitian yang *drop out* dan meninggal sehingga mengurangi jumlah sampel pada penelitian ini.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan perubahan gambaran audiogram sudah terjadi pada akhir bulan pertama terapi TB MDR yang ditandai dengan gangguan dengar yang bersifat sensorineural bilateral pada kedua telinga, dengan derajat gangguan yang bervariasi dari ringan sampai berat pada pasien yang mendapatkan terapi TB MDR.

Saat ini belum ditemukan tatalaksana untuk menyembuhkan kerusakan koklea akibat obat ototoksik, tetapi peneliti dan klinisi masih mencari cara untuk meminimalkan efek ototoksik, salah satunya dengan menggunakan monitoring audiologi pasien TB MDR secara berkala. Monitoring fungsi pendengaran pada ototoksitas memiliki dua tujuan, yaitu untuk mendeteksi secara dini gangguan pendengaran dan melakukan intervensi audiologi jika sudah ditemukan gangguan pendengaran.^{6,7,18}

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai upaya preventif ototoksitas dengan pemberian obat, antioksidan dan bahan protektif terhadap sel rambut luar untuk pemeliharaan fungsi pendengaran pada pasien TB MDR yang mendapatkan terapi kanamisin.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. 2018.
2. Kementerian Kesehatan RI. Situasi TBC di Indonesia. Jakarta; 2018.
3. World Health Organization (WHO). Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Geneva; 2019.
4. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberculosis. Katalog Dalam Terbitan : Kementerian Kesehatan Nasional. 2014. p.1-210.
5. Probst R, Grevers G, Iro H. Anatomy and physiology of the ear. Dalam: Basicotology. Thieme. 2006. p. 153-61.
6. Chang KW. Ototoxicity. In: Johnson JT, Rosen CA, Newlands S, Amin M, Branstetter B, Casselbrant M, *et al*, eds. Bailey's head and neck surgery otolaryngology. Edisi ke-5. Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 2542-8.
7. Weber PC, Khariwala S. Anatomy and Physiology of Hearing. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. Baileys Head and Neck Surgery Otolaryngology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 2253-73.
8. Hayes S, Salvi R, Allman B. Anatomy and Physiology of the External, Middle and Inner Ear. Handbook of Clinical Neurophysiology. Volume 10. 2013. p.3-23.
9. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. BMC Ear Nose Throat Disord. 2007 Nov 12;7:5. doi: 10.1186/1472-6815-7-5.
10. Yulianti Y, Mahdiani S. Gangguan Pendengaran Pasien Tuberculosis Multidrug Resistant. Oto Rhinology Indone. 2015;45(2).p.83-9.
11. Reviono W, Harsini AJ, Sutanto Y. Streptomisin dan insidens penurunan pendengaran pada pasien Multidrug Resistant Tuberculosis di Rumah Sakit Dr Moewardi. J Respir Indo. 2013;33. p.167-72.
12. Heysell SK, Ahmed S, Rahman MT, Akhanda MW, Gleason AT, Ebers A, *et al*. Hearing loss with kanamycin treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. Eur Respir J. 2018 Mar 22;51(3):1701778. doi: 10.1183/13993003.01778-2017.
13. Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. Audiological Evaluation of Patients Taking Kanamycin for Multidrug Resistant Tuberculosis. Iran J Otorhinolaryngol. 2016 May;28(86). p.203-8.
14. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna, S., Dhandayutham, S., & Kothandaraman, P.P. (2018). Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. Journal of audiology & otology, 22(2). p. 59-68.
15. Rakhmawati L, Ratna, Wijana. Peluang Kejadian Ototoksitas pada Penggunaan Kanamisin dalam Pengobatan Tuberculosis Resisten Obat Ganda Selama 1 Bulan. Majalah Kedokteran Bandung. 2015;47(4). p.224-30
16. Mils JH, Hanwalla SS, Webber PC. Anatomy and Physiology of Hearing. Dalam: Bailey BJ, Johnson JT. Head and Neck Surgery Otolaryngology Edisi ke-5. Philadelphia. Lippincott. 2014. p.1883-1903
17. Wahyudin W, Indrasworo D. Hubungan pemberian Kanamisin dengan kejadian ototoksik pada penderita tuberculosis multi drug resistance; ORLI Vol. 48 No. 2 Tahun 2018. p.121-8.
18. James A. Seddon, Godfrey P. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. European Respiratory Journal 2012;40. p. 1277-1286



Original Article

Faktor Komorbid yang Berpengaruh terhadap Luaran Penyakit Covid 19 di *Intensive Care Unit* RSUP Dr. Kariadi Semarang

Sofyan Harahap, Danu Soesilowati, Harry Mulyono

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.606>

Diajukan: 16 Juli 2021
Diterima: 04 Oktober 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr. Kariadi

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

E-mail:
Neurocyb@gmail.com

Latar belakang : Sars-Cov2 telah menjadi pandemi dan mengakibatkan masalah kesehatan dunia. Beberapa faktor yang memperburuk kondisi penderita Covid-19 antara lain usia, penyakit komorbid sebelumnya, infeksi sekunder, serta peningkatan indikator inflamasi. Banyak penelitian tentang faktor yang mempengaruhi luaran penyakit Covid-19 di *intensive care unit* (ICU), namun hasilnya tidak konsisten. Penelitian yang spesifik pada daerah tertentu sangat diperlukan sehingga dapat digunakan dalam pengelolaan kasus setempat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko luaran penyakit covid-19 di ICU RSUP Dr. Kariadi.

Metode : Desain penelitian adalah *cross sectional* dan pengumpulan subjek dengan metoda *purposive sampling*. Subjek adalah pasien Covid-19 di ICU RSUP Dr. Kariadi periode Maret–September 2020. Data merupakan data sekunder dari rekam medik elektronik. Uji hipotesis yang digunakan disesuaikan dengan skala pengukuran tiap variabel. Analisis univariat menggunakan Uji *Chi-Square*, *Fisher exact test*, *T-test*, dan *Mann–Whitney*. Analisis multivariat menggunakan regresi logistic multipel.

Hasil : Terkumpul 82 subjek dengan hasil swab positif dan data lengkap. Faktor yang berpengaruh terhadap luaran covid-19 secara bivariat antara lain riwayat penyakit jantung ($p=0,037$), temperatur ($p=0,012$), *respiratory rate* ($p=0,030$), saturasi oksigen ($p=0,021$), trombosit ($p=0,015$), ureum ($p=0,034$), PO₂ ($p=0,002$), fraksi oksigen (FiO₂) ($p=0,034$), AaDO₂ ($p=0,004$), dan PFR ($p=0,001$). Berdasarkan analisis multivariat didapatkan faktor yang berpengaruh terhadap luaran covid-19 antara lain : jenis kelamin pria ($p=0,005$), komorbid penyakit jantung ($p=0,008$), AaDo₂ >267 mmHg ($p=0,002$), temperature >36 ($p=0,003$), *respiratory rate* >24x/menit ($p=0,034$), dan FiO₂ yang diberikan >54% ($p=0,051$).

Simpulan : Penelitian ini mendapatkan riwayat penyakit jantung, temperatur, *respiratory rate*, fraksi oksigen (FiO₂), dan AaDO₂ merupakan prediktor mortalitas Covid-19 yang bermakna secara teoritis maupun statistika, secara sendiri-sendiri maupun bersamaan.

Kata kunci : luaran covid 19, coronavirus, prediktor kematian

Comorbid Factors Associated with the Outcome of Covid 19 in Intensive Care Unit of Dr. Kariadi Hospital, Semarang

Abstract

Background : Sars-Cov2 has become a pandemic and caused health problems. Several factors that worsen the condition of Covid-19 include age, previous comorbid diseases, secondary infections, and increased inflammatory indicators. There were many studies of factors that influence the outcome of Covid-19, but the results were inconsistent. Thus, specific research in certain areas is needed so that it can be used by local management. This study was aimed to determine factors associated with outcomes of Covid-19 in the intensive care unit of the Dr. Kariadi Hospital

Methods : This study used was a cross sectional study and used purposive sampling. Subjects were Covid-19 patients in the ICU of Dr Kariadi Hospital from March–September 2020. Data were obtained secondarily from electronic medical record. Data analysis was adjusted to the measurement scale of each variable. The univariate analysis using chi-square, fisher exact test, t-test, and Mann-Whitney test, followed by multiple logistic regression for multivariate analysis.

Results : A total of 82 subjects who had sufficient data were included in the analysis. It was found that factors associated with covid-19 outcomes in bivariate analysis were a history of heart disease ($p=0.037$), temperature ($p=0.012$), respiratory rate ($p=0.030$), oxygen saturation ($p=0.021$), platelets ($p=0.015$), ureum ($p=0.034$), PO₂ ($p=0.002$), oxygen fraction (FiO₂) ($p=0.034$), AaDO₂ ($p=0.004$), and PFR ($p=0.001$). Based on the multivariate analysis, it was found that the factors associated with Covid-19 outcomes were male ($p=0.004$), comorbid heart disease ($p=0.016$), AaDo₂ >267 mmHg ($p=0.002$), temperature > 36 ($p=0.002$), respiratory rate > 24x/minute ($p=0.011$), and FiO₂ given > 54% ($p=0.038$).

Conclusion : History of heart disease, temperature, respiratory rate, required oxygen fraction (FiO₂), and AaDO₂ associated with Covid-19 mortality.

Keywords : Covid 19 outcomes, coronavirus, predictors of mortality

PENDAHULUAN

Novel coronavirus (2019- nCoV) atau yang kini dinamakan SARS-CoV-2, adalah virus jenis baru yang menginfeksi manusia dan dikenal dengan infeksi COVID19. Manifestasi klinis biasanya muncul dalam dua hari hingga 14 hari setelah paparan. Tanda dan gejala umum infeksi virus corona antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian.¹

Berdasarkan data WHO per tanggal 10 September 2021 didapatkan kasus covid-19 terkonfirmasi 223.022.538 (dengan kasus baru dalam 24 jam sebanyak 584.433) dan angka kematian covid-19 sebanyak 4.602.882 (dengan kematian terbaru dalam 24 jam sebesar 8.091).² Berdasarkan data kementerian kesehatan terkait kasus covid-19 untuk negara Indoensia per tanggal 24 Agustus 2021 jumlah kasus yang terkonfirmasi positif sebanyak 4.008.166 dengan angka kematian 128.252.³ Berdasarkan data <https://www.cnbcindonesia.com> hingga tanggal 9 September 2021, jumlah kasus positif terinfeksi virus corona di provinsi Jawa Tengah sebanyak 476.235 dengan angka kematian 29.374 pasien.⁴

Ada beberapa faktor yang dapat memperburuk kondisi penderita Covid-19. Faktor-faktor tersebut antara lain usia, penyakit komorbid sebelumnya, infeksi sekunder penyerta, serta peningkatan indikator inflamasi.⁵ Faktor-faktor yang memperburuk prognosis antara lain usia lanjut, skor SOFA yang tinggi, serta

D-dimer lebih dari 1 μ g/ml.⁶ Penelitian-penelitian tersebut membantu tim medis dalam menentukan prediktor tingkat keparahan Covid-19.

Faktor risiko yang mempengaruhi mortalitas sangat berperan penting. Dalam pengelolaan kasus Covid-19 di ICU, dengan mengetahui faktor risiko tersebut, tenaga kesehatan dapat memprediksi luaran kasus covid-19, sehingga dapat mengantisipasi perburukan yang berakibat kematian. Dengan demikian, mutu pelayanan terhadap pasien covid-19 akan lebih baik dan dapat menurunkan angka kematian. Penelitian terkait efektifitas terapi banyak dilakukan di RSUP Dr. Kariadi. Namun penelitian terkait faktor komorbid yang mempengaruhi keparahan serta luaran akibat Covid-19 masih jarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data sekunder yang tersedia di RSUP Dr. Kariadi periode Maret 2020 hingga September 2020. Penelitian sudah mendapat *ethical clearance* dan ijin penelitian dari RSUP Dr. Kariadi. Pengambilan data pasien dari ERM Instalasi ICU. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS 25 dan Microsoft excel 2010.

Variabel bebas dengan skala pengukuran nominal dianalisis dengan uji *Chi-Square* dengan syarat nilai *expected count* kurang dari 5, maksimal 20% dari jumlah sel. Jika syarat tersebut tidak terpenuhi maka dilakukan uji *Fisher*.

Hasil dari uji normalitas menunjukkan variabel yang memiliki sebaran data normal antara lain tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, *mean arterial pressure*, *heart rate*, trombosit, natrium, PO₂, dan AaDO₂. Variabel tersebut dapat dilakukan perhitungan statistika analisis dengan menggunakan uji *T* tidak berpasangan. Sedangkan untuk variabel yang memiliki sebaran data tidak normal dilakukan perhitungan statistik analisis dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel dengan nilai $p < 0,25$. Variabel dengan skala rasio dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasar nilai normal untuk disertakan dalam analisis regresi logistic multipel

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini didapatkan jumlah pasien Covid-19 di *intensive care unit* (ICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang: 237 pasien, swab positif: 89 (37,6%), *swab negative*: 87 (36,7%), tanpa data swab: 61 (25,7%). Namun demikian, dari 89 pasien swab positif, setelah dilakukan pengecekan ulang berdasarkan ERM, ditemukan 7 pasien tanpa keterangan tertulis bahwa swab positif, sehingga 7 pasien tersebut dikeluarkan dari penelitian karena data tidak lengkap. Jumlah data pasien (sampel) yang dapat digunakan: 82 pasien. Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien.

Tabel 1 menunjukkan sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki dengan rerata usia 55,4 tahun. Lebih dari 50% subjek meninggal. Komorbid yang paling sering ditemukan adalah riwayat penyakit diabetes diikuti dengan riwayat penyakit hipertensi.

Tabel 2 menunjukkan bahwa variabel komorbid yang memenuhi isyarat untuk dilakukan uji *Chi-Square* berjumlah 3 yaitu komorbid penyakit jantung, komorbid diabetes, dan komorbid hipertensi. Sedangkan variabel yang tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *Chi-Square* sehingga menggunakan uji *Fisher* berjumlah 2 yaitu komorbid penyakit ginjal dan penyakit kanker. Namun demikian, dari seluruh komorbid yang diteliti, hanya penyakit jantung yang berbeda secara statistika ($p=0,037$). Variabel dengan skala pengukuran numerik yang memiliki pengaruh signifikan secara statistik terhadap luaran pasien covid di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah temperatur, respiratory rate, saturasi oksigen (Sp.O₂), trombosit, ureum, PO₂, fraksi oksigen (FiO₂) yang diberikan, AaDO₂, dan PFR.

Analisis multivariat dilakukan terhadap variabel bebas berskala nominal dan berskala numerik yang di *recoding* menjadi berskala nominal dengan syarat variabel bebas $p < 0,25$. Variabel yang diikutsertakan dalam uji regresi logistik ($p < 0,25$) ini berjumlah 18 variabel, antara lain Hb, Riwayat penyakit jantung, trombosit, ureum, saturasi O₂, kreatinin, A-aDO₂, temperatur, *respiratory rate*, GDS, limfosit, *Cloride*, PFR, FiO₂, PO₂,

TABEL 1
Karakteristik pasien

Variabel	Nilai / Hasil	
Usia*	55,4 (57)	
Jenis Kelamin		
Pria	49 (59,8%)	
Wanita	33 (40,2%)	
Asal ruangan sebelum masuk ICU		
Iccu	1 (1,2%)	
Icu	3 (3,7%)	
IGD	55 (67,1%)	
	R3A	1 (1,2%)
	R4B	1 (1,2%)
	R5B	2 (2,4%)
	R6A	12 (14,6%)
	R6B	7 (8,5%)
Luaran		
Meninggal <48 jam	4 (4,9%)	
Meninggal >48 jam	44 (53,7%)	
Pindah ruang	34 (41,5%)	
Kesimpulan		
Meninggal	48 (58,5%)	
Hidup	34 (41,5%)	
Komorbid		
Riwayat Penyakit Jantung	13 (15,9%)	
Riwayat Penyakit Ginjal	3 (3,7%)	
Riwayat Penyakit Diabetes	32 (39%)	
Riwayat Hipertensi	28 (34,1%)	
Riwayat Kanker	2 (2,4%)	
Pemeriksaan Fisik		
TD Sistolik*	131,96 (130)	
Heart Rate*	95,35 (94)	
Temperatur	36,51 (36)	
GCS	13,61 (15)	
TD diastolik*	78,99 (80)	
RR	25,16 (24)	
SpO ₂	93,51 (95)	
MAP*	95,99 (96,33)	
Pemeriksaan Penunjang		
Hemoglobin	12,85 (13,3)	
Hematokrit	37,83 (39,15)	
Leukosit	15,580 (10.800)	
Trombosit*	253,928 (235.000)	
Neutrofil	79,01 (82)	
Limfosit	12,17 (11)	

Variabel	Nilai / Hasil
GDS	162,71 (140)
Ureum	55,59 (43)
Kreatinin	1,7 (1,2)
Natrium*	137,98 (139)
Kalium	5,95 (4,1)
Klorida	99,44 (99)
Crp	11,3 (9,28)
Procalcitonin	3,3 (0,18)
SGOT	64,65 (58)
SGPT	58,08 (52)
Albumin	3,52 (3,2)
Laktat	3,1 (2,4)
PO2*	94,93 (85)
PCO2	36,51 (35)
BE	-2,12 (-0,8)
FiO2	56,19 (60)
HCO3-	23,09 (22,8)
AaDO2*	268,3 (268)
NLR	10,62 (7,55)
PFR	168,52 (165,5)

Nb: *Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov memiliki nilai signifikan $p > 0,05$

Procalcitonin, SGOT, dan Jenis Kelamin. Berdasarkan hasil analisis multivariat regresi logistik, didapatkan bahwa variabel yang memiliki nilai prediktif antara lain jenis kelamin, komorbid penyakit jantung, A-aDO₂, temperatur, respiratory rate, dan FiO₂, dengan nilai konstanta 1,940. Berikut adalah hasil analisis multivariat.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini riwayat penyakit jantung merupakan faktor risiko luaran yang signifikan ($p=0,037$). Hal ini sesuai penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa komorbid penyakit kardiovaskular merupakan prediktor kematian pasien Covid-19 ($p<0,001$).⁷ Sejalan dengan penelitian lainnya bahwa komorbid penyakit koroner dan gagal jantung kronik merupakan faktor risiko kematian pasien Covid 19. Berdasarkan hasil analisis multivariat penelitian ini, Pasien covid-19 dengan riwayat penyakit jantung memiliki risiko meninggal 25x lebih besar dibandingkan pasien covid-19 tanpa riwayat penyakit jantung.

Faktor temperatur memiliki pengaruh yang signifikan ($p=0,012$). Pasien covid-19 dengan suhu di atas 36°C secara multivariat memiliki risiko meninggal 11x lebih besar dibanding dengan pasien covid-19 dengan suhu di bawah 36°C. Hal ini sama dengan penelitian pada 7614 pasien Covid-19 dari berbagai rumah sakit di kota New York.¹⁰ Pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara pemeriksaan temperatur awal pasien Covid-19 terhadap kematian. Pada penelitian tersebut juga ditemukan tiap peningkatan 0,5°C meningkatkan angka kematian.

TABEL 2
Perbedaan karakteristik subjek berdasarkan luaran

Variabel	Hidup	Mati	Nilai p
Usia%	56 (58)	55 (56)	0,717
Jenis Kelamin@	34	48	0,220
	Pria	26	
	Wanita	22	
Komorbid	Riwayat Penyakit Jantung@	11 (13,4%)	0,037 ^S
	Riwayat Penyakit Ginjal [§]	2 (2,4%)	1,000
	Riwayat Penyakit Diabetes@	18 (22%)	0,737
	Riwayat Hipertensi@	15 (18,3%)	0,511
	Riwayat Kanker [§]	1 (1,2%)	1,000
Pemeriksaan Fisik	TD Sistolik [#]	133,35	0,488
	Heart Rate [#]	96,42	0,476
	Temperatur%	36,69	0,012 ^S

Variabel		Hidup	Mati	Nilai p
	GCS%	13,74	13,52	0,917
	TD diastolik [#]	79,88	78,35	0,595
	RR%	23,88	26,06	0,030 ^S
	SpO2%	95,29	92,25	0,021 ^S
	MAP [#]	96,59	95,56	0,767
Pemeriksaan Penunjang	Hemoglobin%	12,76	12,92	0,981
	Hematokrit%	37,42	38,11	0,825
	Leukosit%	12,118	18,031	0,745
	Trombosit [#]	293,735	225,731	0,015 ^S
	Neutrofil%	79,32	78,79	0,891
	Limfosit%	12,88	11,67	0,497
	GDS%	140,91	178,15	0,148
	Ureum%	44,74	63,27	0,034 ^S
	Kreatinin%	1,39	1,92	0,178
	Natrium [#]	137,85	138,06	0,894
	Kalium%	8,23	4,34	0,550
	Klorida%	100,15	98,94	0,083
	Crp%	10,34	11,99	0,944
	Procalcitonin%	2,55	3,84	0,080
	SGOT%	57,24	69,90	0,153
	SGPT%	52,26	62,17	0,287
	Albumin%	3,24	3,72	0,787
	Laktat%	2,97	3,19	0,409
	PO2 [#]	110,90	83,62	0,002 ^S
	PCO2%	35,40	37,29	0,977
	BE%	-1,82	-2,33	0,507
	FiO2%	51,29	59,59	0,034 ^S
	HCO3-%	22,60	23,44	0,714
	AaDO2 [#]	215,17	305,93	0,004 ^S
	NLR%	9,48	11,43	0,585
	PFR%	253,21	178,06	0,001 ^S

Nb: [#]T-Test independent, %Mann-Whitney test, @Chi Square test, ^SFisher test, S p<0,05

Respiratory rate terhadap luaran Covid-19, pada penelitian ini, berdasarkan analisis bivariat dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p=0,030$ sehingga secara statistika memiliki perbedaan yang signifikan. Berdasarkan analisis multivariat didapatkan bahwa pasien covid-19 dengan *respiratory rate* lebih dari

24x/menit memiliki risiko meninggal 5x lebih besar dibandingkan pasien covid-19 dengan *respiratory rate* kurang dari 24x/menit. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa *respiratory rate* merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kematian baik secara analisis univariat ($p<0,001$) maupun

TABEL 3
Pengaruh Variabel Bebas Kategorikal Terhadap Luaran Covid-19

Variabel	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
Riwayat Penyakit Jantung	3,209	1,218	6,946	1	,008	24,748	2,276	269,085
AaDO2	5,315	1,721	9,539	1	,002	203,266	6,973	5925,548
Suhu	2,374	,806	8,684	1	,003	10,739	2,215	52,079
Respiratory rate	1,522	,717	4,505	1	,034	4,580	1,124	18,667
FiO2	-3,111	1,592	3,818	1	,051	,045	,002	1,010
Jenis kelamin	-2,355	,832	8,018	1	,005	,095	,019	,484
Constant	-6,821	1,733	15,482	1	,000	,001		

analisis multivariat ($p < 0,001$).⁸ Hal serupa juga ditemukan pada penelitian lain yang menyebutkan bahwa respiratory rate merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kematian pada pasien covid-19 melalui analisis univariat ($p = 0,005$).¹¹ Begitu pula penelitian lain yang melaporkan bahwa respiratory rate merupakan faktor risiko yang signifikan ($p < 0,0001$) secara multivariat untuk terjadinya kematian dalam 30 hari selama perawatan di ICU.¹²

Saturasi oksigen terhadap luaran Covid-19 berdasarkan analisis bivariat dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p = 0,021$ sehingga secara statistika memiliki pengaruh yang signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang melaporkan bahwa saturasi oksigen merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kematian baik secara analisis univariat ($p < 0,001$) maupun analisis multivariat ($p < 0,001$).⁸

Trombosit terhadap luaran covid 19 berdasarkan analisis bivariat dengan uji *T* tidak berpasangan didapatkan nilai $p = 0,015$ sehingga secara statistika memiliki pengaruh yang signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian pada 1461 pasien Covid-19 ditemukan terdapat perbedaan yang signifikan pada trombosit ($p < 0,001$) terhadap kematian.⁸ Selain itu, penelitian tersebut membagi subjek menjadi 2 kelompok Covid-19 berdasarkan tingkat keparahan, menyebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan tingkat keparahan covid ($p = 0,000$).¹³

Pada penelitian ini, kadar ureum pada kelompok yang hidup dan meninggal berbeda secara bermakna ($p = 0,034$). Berdasarkan penelitian pada 144 kasus Covid-19 di Italia, disebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar ureum terhadap kematian ($p < 0,001$).¹⁴

Faktor PO2 pada penelitian ini, juga berbeda secara signifikan pada kelompok yang meninggal dan yang hidup. Penelitian terdahulu menyatakan PaO2 merupakan salah satu prediktor kematian yang

signifikan ($p = 0,001$) terhadap kematian pasien Covid-19.⁷ Penelitian lain menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,005$) antara tekanan pasial oksigen dalam arteri pada pasien Covid-19 yang dirawat di ICU dengan pasien yang dirawat di ruang biasa.¹¹

Pada penelitian ini, faktor fraksi oksigen berbeda signifikan pada subjek yang meninggal dan yang hidup. Hal yang sama juga dinyatakan pada penelitian sebelumnya yang melaporkan perbedaan yang signifikan terkait pemberian fraksi oksigen terhadap luaran pada kasus Covid-19 ($p < 0,001$).¹⁵

AaDO2 pada pasien covid-19 yang hidup dan meninggal juga berbeda bermakna baik univariat maupun multivariat. Pasien covid-19 dengan AaDO2 lebih dari 267 memiliki risiko meninggal 203x lebih besar dibandingkan dengan pasien covid-19 dengan AaDO2 kurang dari 267. Penelitian sebelumnya melaporkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,001$) antara AaDO2 pada pasien Covid-19 yang dirawat di ICU dengan pasien yang dirawat di ruang biasa.¹¹

Selain itu Rasio PO2/FiO2 pada penelitian ini mendapatkan hasil yang berbeda bermakna. Pada penelitian sebelumnya, disebutkan terdapat pengaruh yang signifikan ($p = 0,002$) antara PaO2/FiO2 terhadap kematian.⁷ Selain itu, pada penelitian lain juga ditemukan perbedaan yang signifikan pada PaO2/FiO2 antara pasien Covid-19 yang dirawat di ICU dengan yang dirawat di ruang biasa.¹¹

Selain itu Rasio PO2/FiO2 pada penelitian ini mendapatkan hasil yang berbeda bermakna. Pada penelitian sebelumnya, disebutkan terdapat pengaruh yang signifikan ($p = 0,002$) antara PaO2/FiO2 terhadap kematian.⁷ Selain itu, pada penelitian lain juga ditemukan perbedaan yang signifikan pada PaO2/FiO2 antara pasien Covid-19 yang dirawat di ICU dengan yang dirawat di ruang biasa.¹¹

Hasil analisis multivariat mendapatkan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor protektif terhadap

luaran kasus Covid-19. Hal ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan terdapat perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin terhadap angka kematian kasus Covid-19 ($p < 0,05$).¹⁶ Penelitian lain melaporkan, dari 37 kasus kematian covid, 26 di antaranya berjenis kelamin pria. Secara teoritis, perbedaan fungsi sistem imun antara laki-laki dan perempuan bisa menjadi faktor penentu yang penting.¹⁷ Hal ini mungkin disebabkan subjek laki-laki yang dianalisis pada penelitian ini mempunyai keadaan umum yang lebih baik atau komorbid yang lebih sedikit saat dirawat.

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan bahwa riwayat penyakit jantung, temperatur, *respiratory rate*, FiO₂ dan AaDO₂ merupakan prediktor mortalitas Covid-19 yang bermakna secara sendiri-sendiri maupun bersama-sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Laing, T. The economic impact of the coronavirus 2019 (Covid-19): Implications for the mining industry. *ExtInd Soc.* 2020(7): 580-582
- WHO. WHO Coronavirus Disease. 2021. Diakses tanggal 18 Februari 2021. Tersedia di <https://covid19.who.int/>
- Kementerian Kesehatan RI. Situasi Terkini Perkembangan Coronavirus Disease (COVID-19) 25 Agustus 2021. Infeksi emerging. 2021. Diakses tanggal 11/9/2021 tersedia di <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/document/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-25-agustus-2021/view>
- CNBC Indonesia. Jateng Teratas, Ini 5 Provinsi dengan Kasus Corona Terbanyak. Diakses tanggal 12/9/2021 tersedia di <https://www.cnbcindonesia.com/news/20210909190235-4-275108/jateng-teratas-ini-5-provinsi-dengan-kasus-corona-terbanyak>
- Ruan Q, Yang K, Wang W, *et al.* Clinical Predictors of mortality due to Covid-19 based on an analysis of Data 15 Patients from Wuhan China. *Intens Care Med.* 2020 (46):846-848 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 (395): 105-462
- Du RH, Liang L-R, Yang C-Q, *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 (55): 2000524 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>]
- Bahl A, Baalen MN, Ortiz L, *et al.* Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. *Intern Emerg Med.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02509-7>
- Santus P, Radovanovic D, Saderi L, *et al.* Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open* 2020 (10):e043651. doi:10.1136/bmjopen-2020-043651
- Tharakan S, Nomoto K, Miyashita S, Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020 (24):298 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03045-8>
- Carlino MV, Valenti N, Cesaro F, Costanzo A, Cristiano G, *et al.* Predictors of Intensive Care Unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 (90):1410. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1410
- Vivas PF, Doidge J, Thomas K, Gould DW, Mouncey P, *et al.* Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. *Soc Crit Care Med.* 2021 (49): 1. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004740
- Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, *et al.* SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Exp Hematol Oncol* 2020 (9):16 <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4>
- Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, *et al.* Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2020 (58): 11001105. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0459>
- Meji'a F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Va'squez S, Alave J, *et al.* Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS ONE* 2020 (15): e0244171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244171>
- Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, Liu S and Yang J-K. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front. Public Health.* 2020 (8):152. doi:10.3389/fpubh.2020.00152
- Pradhan A and Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Diff.* 2020 (11):53 <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>



Original Article

Keberhasilan Kehamilan Spontan Pasca Tindakan Laparoskopi Kistektomi pada Berbagai Stadium Endometrioma

Indra Adi Susianto^{1,2}, Barkah Fajar Riyadi¹, Fajar Widhi Atmojo²

¹RSIA Anugerah Semarang

²Fakultas Kedokteran Unika Soegijapranata Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.621>

Diajukan: 19 Agustus 2021
Diterima: 12 Oktober 2021

Afiliasi Penulis:
RSIA Anugerah Semarang
Fakultas Kedokteran Unika Soegijapranata

Korespondensi Penulis:
Indra Adi Susianto
Jl. Pawiyatan Luhur Selatan IV No.1,
Bendan Duwur, Gajahmungkur, Semarang,
Jawa Tengah 50234,
Indonesia

E-mail:
indraadisusianto@unika.ac.id

Latar belakang : Penelitian ini bertujuan mengetahui tingkat keberhasilan kehamilan spontan tanpa induksi ovulasi pada pasien yang telah mengalami operasi laparoskopi kistektomi dan adhesiolisis.

Metode : Penelitian dilakukan secara kohort retrospektif selama 5 tahun (2015–2019) di RSIA Anugerah Semarang, didapatkan total 70 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi, dimana seluruh pasien dilakukan operasi secara laparoskopi oleh sistem operasi dan tim operasi yang sama.

Teknik operasi menggunakan teknik *stripping* dan rekonstruksi ovarium secara menjahit serta bipolar yang dikombinasikan dengan sistem irigasi sedangkan tingkat keberhasilan kehamilan diikuti 6 bulan setelah operasi dan dicatat dalam catatan medis secara detail hingga cara persalinan melalui telekonsultasi.

Hasil : Dari total 70 pasien yang sesuai kriteria inklusi didapatkan rerata stadium endometrioma adalah 2,87. Angka keberhasilan kehamilan spontan dari 70 pasien adalah 51,4 % dan hanya 17,1 % yang belum dapat hamil 6 bulan pasca operasi sedangkan hanya 42,9% yang harus ditolong dengan seksio sesaria.

Simpulan : Dengan terjadinya kehamilan spontan pada 68,6% pasien pasca tindakan operasi laparoskopi, maka teknik operasi laparoskopi kistektomi disertai dengan rekonstruksi ovarium dengan penjahitan merupakan tindakan yang aman meskipun dilakukan pada berbagai tingkat stadium endometrioma.

Kata kunci : Endometrioma, Infertilitas, Kehamilan Spontan, Laparoskopi Kistektomi, Riwayat Endometriosis. Telekonsultasi

A Successful Natural Pregnancy after Laparoscopic Cystectomy at Various Stages of Endometrioma

Abstract

Introduction : This study aims to determine the rate of spontaneous success without ovulation induction in patients who have undergone laparoscopic cystectomy and adhesiolysis surgery.

Methods : The study was conducted retrospectively for 5 years (2015–2019) at RSIA Anugerah Semarang, obtained a total of 70 patients who met the inclusion criteria, where all patients were operated on laparoscopically by the same operating system and operating team.

The stripping technique for cystectomy was carried out carefully with a laparoscopic surgical system followed by sutured ovarian reconstruction after stopping bleeding using bipolar combined with irrigation system. And the success rate of pregnancy was followed 6 months after surgery and recorded in the medical records in detail to the mode of delivery.

Results : From a total of 70 patients who met the inclusion criteria, the average staging of endometrioma was 2.87. The success rate of spontaneous pregnancy from 70 patients was 51.4% and only 17.1% were unable to get pregnant 6 months after surgery, while only 42.9% had to be assisted by caesarean section.

Conclusion : With 68.6% of spontaneous pregnancies after laparoscopic surgery, the surgical technique of laparoscopic cystectomy accompanied by ovarian reconstruction with suturing is a safe procedure even though it is performed at various stages of endometrioma.

Keywords : Endometrioma, Infertility, Natural Pregnancy, Cystectomy Laparoscopy, Previous Endometriosis, Teleconsultation

PENDAHULUAN

Endometrioma merupakan salah satu bentuk dari kista endometriosis yang disebabkan oleh tumbuhnya glandula dan stroma endometrial yang berada di luarkavum uteri. Lesi endometrioma bisa tumbuh tidak hanya di ovarium, tetapi juga bisa di saluran telur, vesika urinaria, appendix bahkan sampai permukaan dalam peritoneum yang berada di rongga pelvis (*deep infiltrating endometriosis*).¹ Dilaporkan pada penelitian tahun 2019 bahwa 6–10% wanita pada usia reproduksi mengalami endometriosis dan 30–50% mempunyai problematik infertilitas, dimana 79,4% pasien dengan endometrioma stadium IV ternyata 40,5% mengalami *Deep Infiltrating Endometriosis* dan 19,1% disertai dengan adenomiosis.²

Endometrioma merupakan istilah dari kista endometriosis yang komplek dengan stadium 3-4, yang dapat menyebabkan nyeri saat haid (*dismenorea*), nyeri saat berhubungan (*dispareuni*), nyeri panggul yang menjalar dan infertilitas. Meskipun ada beberapa terapi medikamentosa, tetapi standar baku emas untuk endometrioma adalah pembedahan dengan teknik bedah laparoskopik kistektomi.^{2,3}

Tindakan laparoskopik kistektomi harus dilakukan dengan sangat cermat, karena dapat menyebabkan menurunnya cadangan sel ovarium secara signifikan. Keuntungan kistektomi dilakukan secara laparoskopik adalah dengan menggunakan kamera resolusi tinggi, sehingga operator mendapatkan gambar dengan 6 kali pembesaran, dengan jelas memisahkan dinding kista dengan jaringan ovarium yang normal. Penggunaan elektrokauter bipolar juga harus diminimalkan untuk mencegah kerusakan dari ovarium, sehingga dilakukan rekonstruksi dengan penjahitan menggunakan materi

benang *multifilament* 4-0.³

Meskipun berbagai teknik kistektomi secara laparoskopik sudah dilakukan tetapi dengan beratnya tingkat keparahan endometriosis menyebabkan angka kekambuhan yang tinggi dan angka kehamilan spontan yang rendah hingga membutuhkan teknik reproduksi berbantu seperti inseminasi atau bayi tabung.³ Teknik laparoskopik kistektomi, melepaskan perlengketan, melakukan kontrol perdarahan, rekonstruksi ovarium serta mengembalikan posisi anatomi organ ginekologi secara benar adalah kunci dari tinggi angka kehamilan dan keberhasilan teknik reproduksi berbantu.^{4,5}

Pada penelitian ini, kami ingin melakukan penelitian tentang kehamilan secara spontan tanpa induksi ovulasi pada pasien yang dilakukan operasi laparoskopik menggunakan teknik kombinasi kistektomi secara stripping dan rekonstruksi ovarium dengan penjahitan pada kasus endometrioma berbagai stadium yang mengalami

METODE PENELITIAN

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap di RSIA Anugerah Semarang dengan diagnosis infertilitas karena kista endometriosis ditegakkan dari pemeriksaan di rawat jalan poliklinik RSIA Anugerah Semarang dengan total populasi 200 pasien yang mendapatkan perlakuan laparoskopik kistektomi dalam rentang waktu antara 2010 sampai 2015. Dari 200 pasien, hanya 70 pasien yang memenuhi kriteria inklusi berupa infertilitas baik primer maupun sekunder, dengan kadar normal AMH antara 1,5 - 4,0 ng/mL dan sperma analisa yang normal sesuai kriteria WHO, sedangkan pasien infertilitas yang disebabkan oleh faktor sperma yang tidak normal, kadar AMH kurang dari 1,5 ng/mL dan tidak dapat dipantau

melalui sistem telekonsultasi akan masuk dalam kriteria eksklusif.

Diagnosis pre-operasi untuk endometrioma ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang berupa USG transvaginal atau USG transabdominal. Saat pemeriksaan dilakukan pemeriksaan mendalam menggunakan transvaginal ultrasonografi (*The Voluson™ S10 Expert*) tentang bentuk uterus, ketebalan endometrium, diameter kista ovarium secara 3 dimensi dan mencatat adanya tingkat perlengketan pada area pelvis yang sesuai dengan klasifikasi *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM). Durasi dari operasi dihitung mulai irisan pertama pada umbilicus yang dilanjutkan dengan pengisian gas CO₂ untuk pneumoperitoneum sampai operasi selesai menutup luka dari trokar dan semua operasi dilakukan oleh operator yang telah mendapatkan sertifikat kompetensi level 3 dari pokja endoskopi PB POGI.

Operasi laparoskopi dilakukan menggunakan kamera Ultra HD dibantu dengan sumber cahaya LED (*light emission diode*) yang dipantau menggunakan 27 inci layar monitor Ultra HD dengan standar kedokteran (*MAXER™ Endoscopy System*). Setelah abdomen terdistensi dengan pneumoperitoneum yang cukup, maka operator akan melakukan diagnosis secara pasti (*gold standar*) untuk menentukan stadium dari endometriosis dan kemudian melakukan tindakan melepaskan perlengketan (*adhesiolysis*) menggunakan metode tajam maupun energi menggunakan sistem bipolar (*VIO-ERBE™ electrocouter system*) yang dikombinasikan dengan sistem ultrasonic scalpel (*HARMONICace™ Ethicon*) dan kemudian dilanjutkan dengan aspirasi cairan endometrioma menggunakan alat suction-irigasi (*ATMOS Medizin Technik GmbH & Co. KG*). Setelah cairan endometrioma teraspirasi, dilakukan kistektomi dengan teknik *stripping* secara bertahap menggunakan cara traksi-kaunter traksi yang berawal dari tepi dinding kista sampai seluruh dinding kista terkelupas.^{6,12}

Dilakukan penghentian perdarahan saat ada perdarahan dari dinding ovarium bekas tempat tertempelnya kista menggunakan bipolar yang diikuti dengan pendinginan pada parenkim ovarium menggunakan sistem irigasi agar kerusakan ovarium dapat ditekan seminimal mungkin.^{7,11}

Setelah perdarahan terkendali dilakukan rekonstruksi ovarium dengan melakukan penjahitan ovarium menggunakan benang multifilament 4-0 (*Coated VICRYL® Plus Antibacterial Suture*) untuk mencegah adanya pelekatan ulang pasca operasi dan semua operasi tidak dilakukan tindakan ovariopexy dengan alasan ketidaknyamanan pasien.^{8,13}

Penelitian ini telah disetujui oleh tim komite etik penelitian kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor 889/EC/KEPK-RSDK/2021 dan peneliti telah

memperhitungkan segala aspek dari penelitian termasuk integritas dan akurasi pencatatan pada rekam medis baik saat pasien di poliklinik rawat jalan maupun telekonsultasi.

HASIL PENELITIAN

Setelah pasien diperbolehkan pulang dari rumah sakit, maka pasien dipantau baik secara langsung saat pasien itu kembali ke RSIA Anugerah untuk memeriksakan diri selama kehamilan sampai melahirkan maupun secara telekonsultasi melalui media internet. Dilakukan pencatatan oleh staf bagian rekam medis RSIA Anugerah Semarang secara seksama selama 6 bulan pasca operasi dan kemudian diikuti perkembangan kehamilannya menggunakan buku KIA yang disediakan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sehingga seluruh pencatatan menjadi sama.

Selain angka keberhasilan melahirkan spontan juga diteliti tentang tingkat atau stadium endometrioma terhadap keberhasilan kehamilan pada pasien yang masuk dalam kriteria inklusi. Penelitian dilakukan antara 2010 sampai 2015 dan didapatkan 70 pasien dilakukan laparoskopi kistektomi dan adhesiolisis yang memenuhi kriteria inklusi tanpa ada yang drop out yang kemudian diikuti baik secara telekonsultasi maupun datang ke poliklinik rawat jalan.

Didapatkan karakteristik pasien sesuai pada tabel 1, dimana rerata usia pasien adalah 32,97 tahun dengan usia infertilitas 6,87 tahun dan rerata lama rawat inap adalah 3,1 hari.

Berdasarkan evaluasi secara langsung saat operasi dan kriteria perlengketan sesuai ASRM didapatkan bahwa populasi endometrioma stadium 3 yaitu 31,4% dan 31,4% (22 kasus) adalah pasien dengan endometrioma stadium 4 yang disertai perlengketan hebat hingga terjadi distorsi pada kavum douglas. Tindakan *adhesiolisis* dan *shaving* endometriosis dilakukan oleh operator dengan sangat hati-hati sehingga tidak ditemukan komplikasi seperti perforasi rectum pada semua operasi.

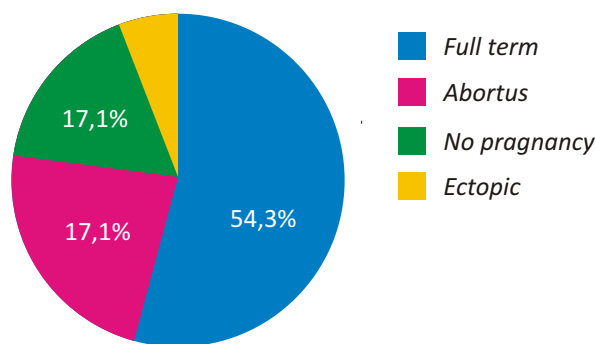
Pada grafik 1 didapatkan total 70 pasien, dimana hanya 17,1 % yang belum berhasil hamil secara spontan sampai 6 bulan pasca operasi dan 54,3 % berlanjut sampai kehamilan cukup bulan.

Berdasarkan hasil tabel 2, maka dapat dilihat taraf signifikansi 0,000 atau dapat disimpulkan terdapat pengaruh dari tindakan kistektomi dengan cara *stripping* dinding kista endometriosis diikuti rekonstruksi ovarium dengan penjahitan ovarium pada stadium endometrioma 2 sampai 3 sangat mempengaruhi kejadian kehamilan spontan (natural) 6 bulan pasca operasi.

Berdasarkan hasil tabel 3, maka dapat dilihat taraf signifikansi 0,000 atau dapat disimpulkan terdapat pengaruh antara dengan rerata 6,87 tahun usia infertilitas pada pasien yang telah melakukan operasi laparoskopi

TABEL 1
Data Deskriptif Penelitian

Variabel (n= 70)		f	%	Mean	Std. Deviation
Usia	<30 tahun	26	37,1	32,97	6,519
	31–35 tahun	27	38,6		
	36–40 tahun	10	14,3		
	>41 tahun	7	10,0		
Usia Infertilitas	<5 tahun	13	18,6	6,87	0,392
	>6 tahun	57	81,4		
Stadium Endometrosis	1	7	10,0	2,87	0,987
	2	19	27,1		
	3	22	31,4		
	4	22	31,4		
Status Kehamilan	Full term	38	54,3		
	Abortus	16	22,9		
	Belum hamil	12	17,1		
	Ektopik	4	5,7		
Cara Persalinan	Normal Delivery	12	17,1		
	C-Section	30	42,9		



Grafik 1. Tipe Kehamilan pada 6 Bulan Pasca Tindakan Laproskopi

dengan berbagai stadium dan berhasil hamil, ternyata seksio sesaria sesuai indikasi ibu menjadi lebih dominan secara signifikan dibandingkan melahirkan secara pervaginam.

PEMBAHASAN

Endometrioma sangat berpengaruh terhadap tingkat fertilitas dan kesehatan ovarium. Hal ini disebabkan oleh adanya endometriosis akan menyebabkan reaksi inflamasi pada seluruh kortek ovarium sehingga terjadi

penurunan vaskularisasi dan meningkatkan *oxidative stress* yang menyebabkan berkurangnya folikel antral dan kualitas sel telur.^{6,7}

Pada penelitian sebelumnya didapatkan dampak menurunnya cadangan sel telur (*ovarian reserved*) karena tindakan kistektomi dengan laparoskopi pada kista endometriosis terhadap tingkat keberhasilan kehamilan, dimana semakin rendah nilai cadangan sel telur, maka semakin rendah juga keberhasilan kehamilan.⁸

Tindakan saat laparoskopi kistektomi harus dilakukan dengan sangat hati-hati karena dapat memicu

TABEL 2

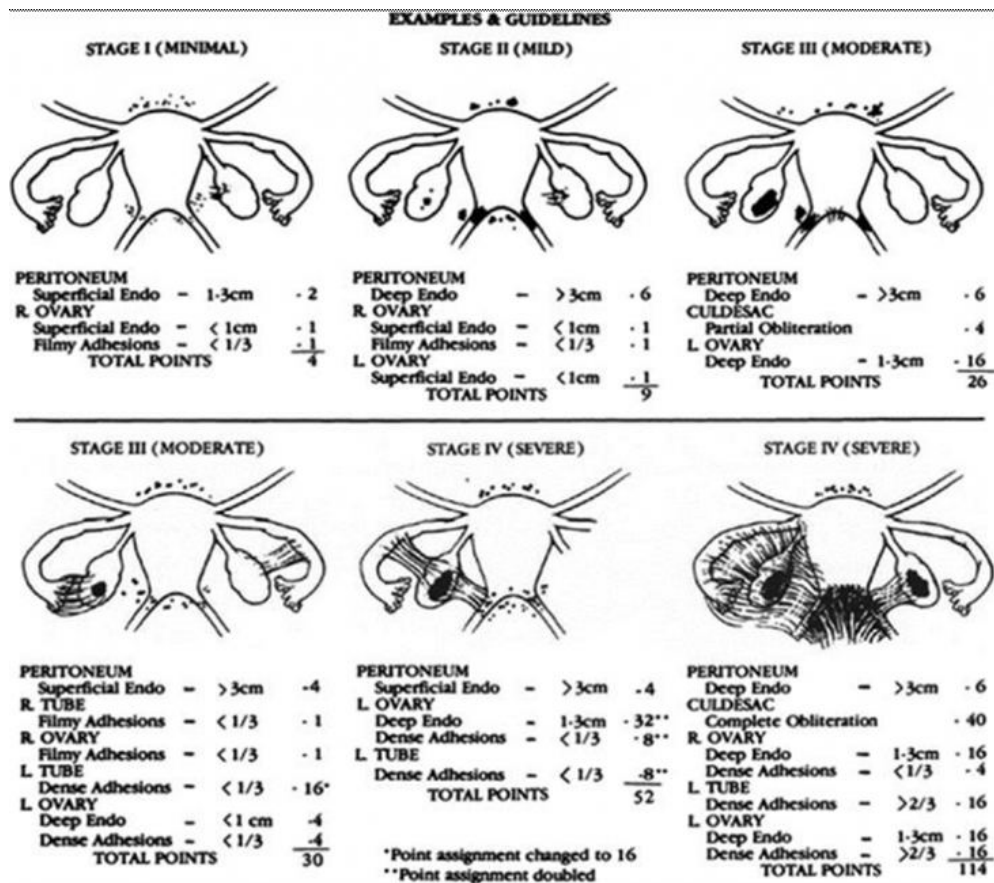
Efektifitas operasi laparoskopi pada endometriosis stadium 2 dan 3 terhadap keberhasilan kehamilan spontan

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	Stadium 2 dan 3 Endometriosis terhadap Kehamilan	2,870	1,353	,167	,777	1,423	6,802	69	,000

TABEL 3

Perbandingan usia infertilitas yang dilakukan tindakan operasi laparoskopi terhadap cara persalinan dengan seksio sesaria

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	Usia Infertiliias Cara Persalinan	6,874	3,322	,397	5,122	6,706	14,895	69	,000

Gambar 1. Tampak pada gambar ini adalah stadium dari endometriosis yang meliputi tingkat perlengkapan serta organ-organ yang terkena endometriosis¹

penurunan fungsi dari ovarium yang mengakibatkan kerusakan mikro pada ovarium sehingga tidak mampu menghasilkan folikel yang berkualitas. Pada penelitian ini operator sekaligus penelitian melakukan tindakan laparoscopi kistektomi secara bertahap yang berawal dari lapisan kista yang tepi menuju ke bagian sentral dari dinding kista dan diikuti dengan penghentian perdarahan menggunakan bipolar merupakan yang kunci tingginya keberhasilan kehamilan spontan pada penelitian ini, sedangkan penjahitan saat rekonstruksi ovarium dapat mengurangi angka kejadian perlengketan pasca operasi yang memicu terjadinya gangguan dari kinerja fimbria dalam transportasi folikel ke dalam tuba falopii.¹¹⁻¹³

KESIMPULAN

Luaran dari penelitian ini adalah keberhasilan kehamilan spontan tanpa induksi ovulasi paling lama 6 bulan setelah pasien menjalani operasi laparoscopi kistektomi dan melepaskan perlekatan, dimana 68,6% % dapat hamil secara spontan meskipun 31,4% mengalami stadium endometrioma tingkat III dan IV. Pada penelitian ini tidak didapatkan komplikasi operasi dan dengan singkatnya *length of stay* saat di Rumah Sakit yang merupakan ekspresi bahwa tindakan laparoscopi kistektomi dilanjutkan dengan rekonstruksi ovarium dengan penjahitan merupakan tindakan yang aman.

Peneliti menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan dan masih sangat jauh dari kesempurnaan meski angka keberhasilan kehamilan spontan yang cukup tinggi pada pasien paska tindakan operasi laparoscopi menggunakan teknik kombinasi kombinasi kistektomi secara *stripping* dan rekonstruksi ovarium dengan penjahitan pada kasus endometrioma berbagai stadium lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya yang tidak menggunakan teknik ini.

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini adalah diagnosis dan stadium dari endometriosis hanya berdasarkan penilaian 1 operator dan yang tertulis di lembar hasil operasi tanpa mempertimbangkan deskripsi hasil pengamatan histopatologi yang juga tertera di lembar hasil pemeriksaan. Sehingga berpengaruh terhadap jumlah sampel dan hasil penelitian, kemudian ada responden yang tidak dapat dihubungi melalui sistem telekonsultasi sehingga banyak data responden yang terekslusi sehingga mempengaruhi jumlah sampel dan hasil penelitian.

Diharapkan peneliti selanjutnya untuk dapat memperkecil bias dengan melakukan penelitian multisenter dengan membandingkan beberapa kelompok umur, serta tidak hanya melihat dari diagnosis yang tertulis di lembar hasil pemeriksaan histopatologi saja tetapi juga mengkonfirmasi ulang pembacaan deskripsi di lembar hasil pemeriksaan histopatologi kepada ahli patologi anatomi.

DAFTAR PUSTAKA

1. The American Collage of Obstetricans and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female Age-related Fertility Decline. *FertilSteril.* 2014;101(3):633-634.
2. Herbert Situmorang, Renny Lestari, Eka R Gunardi . The Association between Endometriosis Appearance during Laparoscopic Surgery and Pain Characteristic in Pelvic Endometriosis. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019 (2)116-121.
3. Redwine DB. Ovarian Endometriosis: A Marker for More Extensive Pelvic and Intestinal Disease. *FertilSteril.* 1999;72(2):310-315
4. Chen, Jianmin MD, Huang, Dong MD, Zhang, Jiaren PhD et al. The effect of laparoscopic excisional and ablative surgery on ovarian reserve in patients with endometriomas : A retrospective study. *Medicine: February 2021 - Volume 100 (7) - p e24362*
5. Raffi F, Metwally M, Amer S. The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3146-3154.
6. Gennaro Scutier, Piergiorgio Iannone, Giulia Bernardi et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *d Med Cell Longev.* 2017;2017:7265238.
7. Jacques Donnez, Maria Mercedes Binda, Olivier Donnez, et al. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *FerrtilSteril.* 2016 Oct;106(5):1011-1017.
8. Mahnaz Ashrafi, Arezoo Arabipoor, Mandana Hemat, et al. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes. *J ObstetGynaecol.* 2019 Jan;39(1):91-97.
9. Mircea O, Puscasiu L, Resch B, et al. Fertility Outcomes After Ablation Using Plasma Energy Versus Cystectomy in Infertile Women With Ovarian Endometrioma: A Multicentric Comparative Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1138-1145.
10. Hsiu Wei Su, Yu Chiao Yi, Ting Yen Wei, et al. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *BioengTransl Med.* 2017 Sep;2(3): 238-246
11. Muzzi L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas : a randomized trial on different surgical techniques. Part II, Pathological results. *Hum Reprod* 2015; 20: 1987-1992.
12. Coric M, Barisic D, Pavicic D, Karadza M, Banovic M. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of ovarian endometriomas assessed by antral follicle count : preliminary results of randomized clinical trial. *Arch GynecolObstet* 2011; 283: 373-8.
12. Shervin A, Mohazzab A, Aminlou M, Kamali K, Padmehr R, Shajoo K, et al. Fertility outcome after laparoscopic treatment of advanced endometriosis in two groups of infertile patients with and without ovarian endometrioma. *Eur J ObstetGynecolBiol* 2016; 201: 46-50.



Original Article

Hubungan Intensitas Nyeri dengan Status Fungsional Penderita *Low Back Pain*

Muhammad Naufal Zuhair¹, Jumraini Tammase², Susi Aulina², Muhammad Yunus Amran²

¹Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.649>

Diajukan: 27 September 2021
Diterima: 02 November 2021

Afiliasi Penulis:
Pendidikan Dokter Umum
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Korespondensi Penulis:
Muhammad Naufal Zuhair
Jl. Tun Abdul Razak
Gowa, Sulawesi Selatan 92113
Indonesia

E-mail:
muhnaufal712@gmail.com

Latar belakang : Selama masa pandemi, pemerintah menetapkan Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) untuk menurunkan kasus infeksi COVID-19 sehingga intensitas kejadian nyeri punggung bawah lebih meningkat daripada sebelum karantina yang mencerminkan efek negatif dari peraturan tersebut. Hal tersebut disebabkan karena adanya perubahan gaya hidup yang signifikan seperti, waktu duduk yang lama, waktu berolahraga yang berkurang, dan ancaman stres selama karantina yang merupakan ketiga faktor risiko utama dalam peningkatan intensitas nyeri punggung bawah. Studi saat ini melaporkan dampak nyeri punggung bawah yang mempengaruhi status fungsional penderita disebabkan oleh kebutuhan biaya pengobatan setiap tahun dan keterbatasan kunjungan penderita ke layanan kesehatan, sehingga hal tersebut mengindikasikan penderita nyeri punggung bawah perlu dilakukan evaluasi seberapa besar ketidakmampuan fungsional yang terjadi dan faktor yang mempengaruhinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan intensitas nyeri dengan status fungsional penderita nyeri punggung bawah di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Metode : Analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* dan teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling*. Data menggunakan kuesioner *Numerical Rating Scale* dan Indeks Barthel. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo selama dua bulan yang dimulai dari Maret 2021 hingga April 2021.

Hasil : Pada hasil analisis data sampel menggunakan uji korelasi *Kendall's tau-b*, didapatkan nilai korelasi (-0,644) dengan nilai kemaknaan hubungan (*p.sig* 0,000) menunjukkan korelasi antara intensitas nyeri dengan status fungsional bermakna.

Simpulan : Intensitas nyeri memiliki hubungan dengan status fungsional penderita *Low Back Pain* (LBP).

Kata kunci : *Low Back Pain*, NRS, Indeks Barthel

Relation Between Pain Intensity and Functional Status of Low Back Pain Patients

Abstract

Background : During the pandemic, the government established a Large-Scale Social Restriction (PSBB) regulation to reduce cases of COVID-19 infection, so that the intensity of LBP events increased more than before the quarantine, reflected the negative effect of the regulation. This is due to significant lifestyle changes such as prolonged sitting time, reduced exercise time, and the threat of stress during quarantine than before the PSBB was established, which are the three main risk factors in increasing the intensity of LBP. The current study reports the impact of low back pain which results in disruption of the patient's functional status due to the need for annual medical expenses and the limited visits of patients to health services, so this indicates that low back pain sufferers need to evaluate how much functional disability occurs and the factors that influence it. The objectives of this study was to determine the relationship between pain intensity and functional status of LBP patients at the Neurology Polyclinic, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Methods : Analytic observational with cross sectional approach and the sampling technique is simple random sampling. The data used a questionnaire Numerical Rating Scale and Barthel Index. This research conducted at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo for two months started from March 2021 to April 2021.

Results : In the results of the sample data analysis using Kendall's tau-b correlation test, the correlation value (-0.644) with the significance value of the relationship (p .sig 0,000) shows a significant correlation between pain intensity and functional status.

Conclusion : Pain intensity was significantly related to the functional status of patients with Low Back Pain (LBP) at Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo.

Keywords : Low Back Pain, NRS, Barthel Index

PENDAHULUAN

Nyeri punggung bawah (NPB) atau *low back pain* (LBP) adalah gejala yang sangat umum dialami oleh orang-orang dari segala usia. Penelitian pada tahun 2015, titik prevalensi nyeri punggung bawah yang membatasi aktivitas adalah 7,3%, yang artinya bahwa 540 juta orang terpengaruh pada satu waktu.¹ Prevalensi seumur hidup nyeri punggung bawah non-spesifik (umum) diperkirakan 60% hingga 70% di negara maju sedangkan prevalensi rata-rata dalam satu tahun yaitu 15% sampai 45%, rerata usia kejadian memuncak antara usia 35 dan 55.² Sedangkan di Indonesia, saat ini masih belum ada prevalensi LBP dalam 5 tahun terakhir ini terutama selama masa pandemi COVID-19, namun pada tahun 2013 proporsi kasus nyeri punggung bawah diperkirakan rerata kejadiannya mencapai 7,6–37%.³ Setelah memasuki masa pandemi COVID-19, dilaporkan di Arab Saudi terdapat penurunan jumlah kunjungan pasien neurologi sekitar 20–24,5% yang utamanya disebabkan oleh penetapan regulasi pembatasan sosial berskala besar (PSBB) yang mewajibkan masyarakat untuk tetap tinggal di rumah. Namun, pada rerata pasien yang berkunjung ke fasilitas kesehatan cenderung memiliki intensitas nyeri punggung bawah yang lebih tinggi dibandingkan sebelum pandemi COVID-19. Hal ini disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang signifikan seperti intensitas waktu duduk yang lama menyiratkan tidak adanya aktivasi otot lumbar, waktu berolahraga yang berkurang dapat berdampak terhadap kontrol gerakan lumbar, dan stres berkepanjangan selama masa PSBB yang merupakan efek utama dalam peningkatan intensitas LBP.^{4,5}

Nyeri punggung bawah berdampak pada aktivitas seseorang dalam kehidupan sehari-hari. Status fungsional penderita dipengaruhi oleh intensitas nyeri, faktor psikologis, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan faktor-faktor lainnya yang berhubungan dengan durasi nyeri, area nyeri, dan mobilitas spinal.⁶ Selain itu, dampak nyeri punggung bawah yang mengakibatkan terganggunya status fungsional penderita disebabkan oleh kebutuhan biaya pengobatan setiap tahun dan keterbatasan kunjungan penderita kelayanan kesehatan, sehingga hal tersebut mengindikasikan penderita nyeri punggung bawah perlu dilakukan evaluasi seberapa besar ketidakmampuan fungsional yang terjadi dan faktor yang mempengaruhinya.⁷ Penelitian ini dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui hubungan intensitas nyeri dengan status fungsional penderita nyeri punggung bawah.

METODE PENELITIAN

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* (potong-lintang) dilakukan untuk mengetahui hubungan sebab akibat pada waktu yang sama dan prevalensi klinik LBP selama masa pandemi COVID-19. Dengan desain *cross sectional* diharapkan berperan untuk perencanaan, pemantauan dan evaluasi kesehatan masyarakat yang relatif murah dan cepat. Penelitian ini dilakukan pada penderita dengan gejala nyeri punggung bawah di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo selama periode Maret–April tahun 2021. Teknik *sampling* yang digunakan pada penelitian ini adalah *simple random sampling* dengan jumlah populasi penelitian 62 orang dan

jumlah sampel penelitian yang memenuhi syarat kriteria inklusi dan eksklusi yaitu sejumlah 37 orang berdasarkan perhitungan estimasi besar sampel menggunakan rumus *slovin* dengan minimal 36 sampel. Kriteria inklusi mencakup penderita nyeri punggung bawah berusia 15–55 tahun, belum pernah mendapatkan pengobatan atau telah mendapatkan pengobatan anti nyeri, namun belum mendapatkan pengurangan nyeri yang dinilai dari penilaian pasien, dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria eksklusi mencakup penderita nyeri punggung bawah belum menerapkan PSBB di daerah domisili. Variabel independen pada penelitian ini mencakup intensitas nyeri subjek yang diukur dengan menggunakan kuesioner *Numerical Rating Scale* (NRS) mencakup penilaian intensitas nyeri berdasarkan angka (0–10) dengan masing-masing interpretasi angka sebagai berikut: Normal (0); Ringan (1–3); Sedang (4–6); dan Berat (7–10). Sedangkan, variabel dependen pada penelitian ini adalah status fungsional subjek yang diukur dengan menggunakan kuesioner Indeks Barthel mencakup penilaian aktivitas dalam kehidupan sehari-hari seseorang yaitu mandi, makan, tidur, berpakaian, buang air besar, buang air kecil, dan kemampuan mobilitas. Indeks Barthel dapat diinterpretasikan sebagai berikut: Dependen total (0–20); Dependen berat (21–40); Dependen sedang (41–60); Dependen ringan (61–90); Independen/mandiri (91–100). Variabel perancu dalam penelitian ini terdiri dari usia, jenis kelamin, jenis pekerjaan, status sosial-ekonomi, dan penyakit komorbid. Teknik pengambilan data dilakukan melalui metode wawancara dan observasi catatan rekam medik pasien.

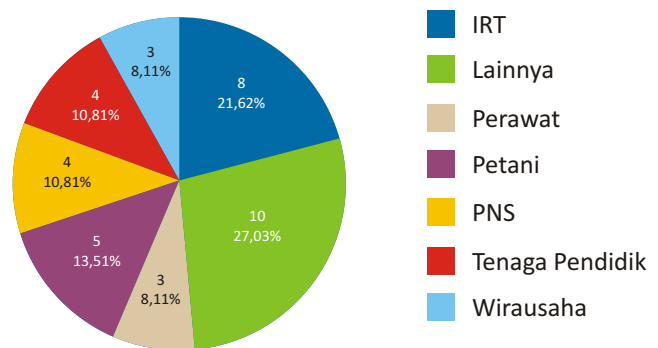
Manajemen data dari pengolahan data hingga analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi Microsoft Excel 2010 dan IBM-SPSS 23. Analisis data terdiri dari analisis univariat untuk mendeskripsikan distribusi subjek berdasarkan frekuensi variabel data yang diperoleh dari data pasien, dan analisis bivariat untuk menilai korelasi antar dua variabel berdasarkan jenis data, distribusi data, dan tujuan hipotesis data. Penelitian ini memiliki data ordinal berpasangan dengan distribusi data yang tidak normal setelah dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dan bertujuan ingin mengetahui hubungan antara dua variabel. Sehingga penelitian ini menggunakan jenis uji hipotesis korelasi *Kendall's tau-b* dengan nilai *p* signifikan bila nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan izin penelitian dari lokasip enelitian oleh RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ditandai dengan nomor surat LB.02.01/2.2/5027/2021, dan institusi asal peneliti oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor protokol UH21020122 yang dilengkapi dengan nomor surat 135/UN.4.6.4.5.31/PP36/2021.

HASIL

Penelitian ini dilakukan dengan melakukan pengambilan data primer langsung dari pasien dengan nyeri punggung bawah yang datang ke Poliklinik Saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo pada periode Maret–April 2021. Dalam proses pemilihan subjek dalam kurun waktu penelitian, terdapat 62 calon subjek dinilai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan oleh peneliti. Dari 62 calon subjek, terdapat 20 pasien yang tidak memenuhi usia pada kriteria inklusi, dan 5 pasien yang tidak bersedia menandatangani lembar *informed consent* yang telah disediakan oleh peneliti. Sehingga peneliti mendapatkan 37 subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini. Hasil analisis data univariat dan bivariat telah selesai dilakukan yang dibuktikan pada Tabel 1, Tabel 2, dan Gambar 1. Hasil analisis data (laki-laki: 18; perempuan: 19; rerata usia: $42,3 \pm 10,1$ tahun) menunjukkan jenis

TABEL 1
Karakteristik Subjek

Variabel Penelitian	Frekuensi (Mean \pm SD)
Jenis Kelamin (Laki-laki / Perempuan)	18/19
Usia	$42,3 \pm 10,1$
Intensitas Nyeri	$4,8 \pm 2$
Status Fungsional	$88,6 \pm 20,1$



Gambar 1. Distribusi sampel berdasarkan pekerjaan

TABEL 2
Hubungan intensitas nyeri dengan status fungsional

Variabel Penelitian	<i>r value</i> ^a	<i>p value</i> ^b
Intensitas Nyeri	-0,644	0,000
Status Fungsional		

kelamin perempuan, usia dengan rentang 40-50, intensitas nyeri sedang ($4,8 \pm 2$), dan status fungsional independen ($88,6 \pm 20,1$) mendominasi pada penelitian ini (Tabel 1). Selain itu, pekerjaan Ibu Rumah Tangga (IRT) mendominasi distribusi subjek pada penelitian ini sebanyak 21,6% (Gambar 1). Pada analisis bivariat (Tabel 2) menunjukkan hasil uji korelasi *Kendall's tau-b* yang negatif kuat antara intensitas nyeri dengan status fungsional ($r = -0,644; p = 0,00$).

DISKUSI

Pada aspek usia dan jenis kelamin, penelitian ini mendapatkan jumlah sampel yang memiliki rentang usia 40-50 berjumlah dan jenis kelamin perempuan mendominasi pada penelitian ini. Adanya risiko kejadian LBP semakin meningkat seiring bertambahnya umur. Serangan pertama nyeri punggung bawah biasanya terjadi antara usia 30-50. Hal tersebut disebabkan karena kehilangan kekuatan tulang menyebabkan patah tulang, dan pada saat yang sama, elastisitas dan tonus otot mengalami penurunan. Diskus intervertebralis mulai kehilangan cairan dan fleksibilitas seiring bertambahnya usia, sehingga menurunkan kemampuan mereka untuk melindungi vertebra. Risiko spinal stenosis juga meningkat seiring bertambahnya usia.⁸ Pada perempuan, proses menopause yang menyebabkan kepadatan tulang berkurang akibat penurunan hormon estrogen sehingga dapat meningkatkan kemungkinan kejadian LBP.⁹ Pada aspek pekerjaan, penelitian ini menunjukkan pekerjaan IRT merupakan kelompok yang paling banyak mengalami nyeri punggung bawah. Hal tersebut disebabkan karena ibu rumah tangga memiliki rata-rata durasi bekerja selama lebih dari 8 jam dan sebagian besar dilakukan dengan posisi berdiri. Pada posisi berdiri yang lebih sering akan meningkatkan tekanan diskus intervertebralis dan otot akan bekerja keras untuk mempertahankan tekanan ke bagian bawah punggung.¹⁰

Pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara intensitas nyeri dengan status fungsional penderita nyeri punggung bawah selama masa pandemi dengan interval kepercayaan 95% sehingga dapat dikatakan subjek yang diperoleh dalam penelitian ini dapat mewakili populasi pasien nyeri punggung bawah dapat berdampak pada kehidupan sehari-harinya. Hal ini telah disepakati dalam salah satu penelitian di Inggris yaitu penerapan pembatasan sosial ini dapat menyebabkan penurunan penggunaan perawatan farmakologis maupun non-farmakologis seperti terapi olahraga atau terapi pijat. Hal ini diakibatkan aktivitas sosial yang dibatasi untuk menurunkan kasus penularan COVID-19. Penelitian yang dilakukan selama 6 bulan awal pandemi, melaporkan hasil penilaian intensitas nyeri pasien LBP meningkat dan besarnya pengurangan nyeri tidak

relevan secara klinis sehingga rata-rata pasien dapat berkunjung ke fasilitas kesehatan apabila nyeri punggung bawah yang dirasakan sudah tidak dapat ditoleransi dengan tindakan pencegahan saja.¹¹

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *cross sectional* yang mengobservasi antara faktor risiko dengan efek dalam waktu yang sama, sehingga terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Adapun kelemahan dalam penelitian ini yaitu adanya keterbatasan waktu dalam melakukan pengambilan data, data rekam medis pasien yang didapatkan kurang lengkap, peninjauan intensitas nyeri dan status fungsional tidak dilakukan secara berkala dalam jangka waktu yang lama, LBP hanya ditinjau secara umum sehingga tidak merujuk pada suatu penyakit, dan efek PSBB mengakibatkan berkurangnya kunjungan pasien selama masa pandemi sehingga mempengaruhi jumlah populasi dan subjek yang didapatkan selama penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara intensitas nyeri dengan status fungsional pada penderita *Low Back Pain* (LBP). Disarankan pada penelitian yang mengobservasi variabel yang sama diharapkan dapat membuat instrumen penelitian yang mencakup segala aspek nyeri dan status fungsional sehingga dapat mencakup segala faktor yang mempengaruhi terganggunya status fungsional penderita berdasarkan intensitas nyeri yang diperoleh.

DAFTAR PUSTAKA

- Vos T, Abajobir A, Abate K, Abbafati C, Abbas K, Abd-Allah F *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390(10100):1211-1259.
- Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J *et al.* Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(6):299-299.
- Lailani, TM. Hubungan antara peningkatan indeks massa tubuh dengan kejadian nyeri punggung bawah pada pasien rawat jalan di poliklinik saraf RSUD Dokter Soedarso Pontianak. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura* 2013;3(1).
- Bamaga AK, Alharbi O, Bajuaifer M, Batarfi A, Althobaiti KH, Al Qusaibi B. The effect of the Covid-19 pandemic on emergency Department visits for neurological diseases in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;
- Šagát P, Bartík P, Prieto González P, Tohánean DI, Knjaz D. Impact of Covid-19 quarantine on low back Pain Intensity, prevalence, and associated risk factors among adult citizens residing in Riyadh (Saudi Arabia): A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(19):7302.
- Ramdas J, Jella V. Prevalence and risk factors of low back pain. *International Journal of Advances in Medicine*. 2018;5(5):1120.

7. Doualla M, Aminde J, Aminde LN, Lekpa FK, Kwedi FM, Yenshu EV, *et al.* Factors influencing disability in patients with chronic low back pain attending a tertiary hospital in sub-saharanafrica. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019;20(1).
8. Low back pain fact sheet [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. U.S. Department of Health and Human Services; 2020 [cited 2021May21]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Low-Back-Pain-Fact-Sheet>
9. Wáng YX, Wáng J-Q, Káplár Z. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: Evidences based on synthetic literature review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2016;6(2):199–206.
10. Nugraha RF, Respati T, Rachmi A. Faktor Risiko nyeri PUNGGUNG BAWAH pada ibu rumah tangga. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*. 2020;2(1):35–8.
11. Licciardone JC. Impact of covid-19 on utilization of nonpharmacological and pharmacological treatments for chronic low back pain and clinical outcomes. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021;121(7):625–33.



Original Article

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) oleh Bidan di Kabupaten Brebes

Ziyadatul Chusna Almabruroh Yuni Alfi¹, Kun Aristiati Susiloretni²,
Ngadiyono³, Mardiyono³

¹Fakultas Epidemiologi Sains Terapan Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

²Jurusan Gizi / Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

³Jurusan Kebidanan / Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.654>

Diajukan: 05 Oktober 2021
Diterima: 10 November 2021

Afiliasi Penulis:
Fakultas Epidemiologi Sains Terapan
Program Pascasarjana
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Ziyadatul Chusna Almabruroh Yuni Alfi
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Indonesia

E-mail:
Ayya_chusna@ymail.com

Latar belakang : Peran dan fungsi bidan salah satunya adalah pelaksana, yaitu Bidan sebagai seorang petugas kesehatan yang membantu menolong persalinan, serta memiliki peran yang penting untuk memfasilitasi ibu dalam keberhasilan pelaksanaan IMD. Di Kabupaten Brebes 98,30% pertolongan persalinan dilakukan oleh bidan, sedangkan angka pemberian ASI dini sebesar 40,39%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi pelaksanaan inisiasi menyusu dini (IMD) oleh bidan di Puskesmas wilayah kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes.

Metode : Penelitian ini merupakan jenis observasional menggunakan metode *survey* dan pendekatan *cross sectional*. Alat penelitian menggunakan kuesioner terstruktur yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya. Menggunakan analisis bivariat dengan uji *Chi Square* dan analisis multivariat dengan uji *regresi logistik*. Jumlah sampel 213 orang responden yaitu bidan desa di wilayah Kabupaten Brebes.

Hasil : Nilai dari uji *regresi logistik* menunjukkan variabel yang berpengaruh pada pelaksanaan inisiasi menyusu dini yaitu usia bidan (OR 0,026 CI 95% 0,0050–0,14), pelatihan (OR 2,77 CI 95% 1,29–5,97) dan lama kerja (OR 9,63 CI 95% 3,85–24,1). Sedangkan variabel yang tidak berhubungan dengan pelaksanaan IMD adalah sikap, refreshing pelatihan, dukungan, dan kebijakan atasan.

Simpulan : Variabel yang paling mempengaruhi pelaksanaan inisiasi menyusu dini adalah lama kerja (OR 9,63 CI 95% 3,85–24,1).

Kata kunci : Faktor-faktor, Pelaksanaan IMD, Bidan

Factors Affecting The Implementation of Early Breastfeeding Initiation (IMD) Implemented by Midwives in Brebes District

Abstract

Background : One of the roles and functions of the midwife is the implementer, namely the midwife as a health worker who assists in childbirth, and has an important role in facilitating the mother in the successful implementation of the IMD. In Brebes Regency 98.30% of delivery assistance is carried out by midwives, while the rate of early breastfeeding is 40.39%. The objectives of this study was to find out and analyze the factors that influence the implementation of early initiation of breastfeeding (IMD) by midwives at the Puskesmas in the working area of the Brebes Regency Health Office.

Methods : This research is an observational type using survey method and cross sectional approach. The research tool uses a structured questionnaire that has been tested for validity and reliability. Using bivariate analysis with chi square test and multivariate analysis with logistic regression test. The number of samples is 213 respondents, namely village midwives in the Brebes Regency area.

Results : The value of the logistic regression test showed that the variables that influenced the implementation of early breastfeeding initiation were the age of the midwife (OR 0.026 95% CI 0.0050–0.14), training (OR 2.77 95% CI 1.29–5.97) and length of work (OR 9.63 95% CI). 3.85–24.1). While the variables that are not related to the implementation of the IMD are attitudes, refreshing training, support, and superior policies.

Conclusion : The variable that most influenced the implementation of early initiation of breastfeeding was length of work (OR 9.63 95% CI 3.85-24.1).

Keywords : Factors, Implementation of IMD, Midwives

PENDAHULUAN

Tujuan pembangunan nasional salah satunya adalah membangun sumber daya manusia yang berkualitas sehingga dapat melanjutkan pembangunan nasional untuk menuju masyarakat yang sejahtera, adil dan makmur. Sumber daya manusia yang berkualitas perlu dilatih sejak dini, pemberian ASI serta proses menyusui yang benar adalah salah satu cara yang dapat diandalkan untuk membangun sumber daya manusia yang berkualitas. Manajemen laktasi dan Inisiasi Menyusu Dini (IMD yang optimal dan maksimal) sangat mendukung tercapainya pemberian ASI Eksklusif.¹

Salah satu langkah dalam pertolongan persalinan normal adalah Inisiasi menyusui dini. Pada buku Asuhan Persalinan Normal (APN) memberikan standar asuhan persalinan normal yang bersih dan aman di setiap tahapan persalinan normal untuk semua ibu bersalin yang harus digunakan oleh seluruh penolong persalinan dimanapun. Panduan tersebut mencakup 58 langkah yang di dalam salah satunya menunjukkan adanya Inisiasi menyusui Dini.²

Data ketercapaian program inisiasi menyusui dini di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2013 sebesar 37,5%. Di Kabupaten Brebes data pencapaian IMD secara berturut-turut 26,46% (2010), 28,77% (2011), 32,12% (2012), 38,56% (2013), 40,39% (2014).³

Kegagalan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) dipengaruhi oleh faktor sebagai berikut : faktor ibu, bayi, keluarga dan pelayanan kesehatan. Pada faktor sosial demografi ibu terdiri dari usia, tingkat pendidikan, tingkat pengetahuan ibu mengenai IMD, penghasilan keluarga, tempat tinggal. Faktor kondisi ibu meliputi

kondisi psikologis ibu, paritas, kelainan payudara, *breast feeding selfefficacy*. Faktor kondisi bayi seperti berat badan lahir, usia kehamilan. Faktor lingkungan meliputi dukungan keluarga, peran tenaga kesehatan, tempat melahirkan, keikutsertaan dalam kelas hamil.⁴ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Sirajuddin dan Suharti, menyebutkan bahwa tindakan bidan merupakan faktor yang penting dan memiliki pengaruh yang kuat terhadap keberhasilan IMD.⁵ Bidan merupakan salah satu tenaga kesehatan yang pada saat kunjungan pemeriksaan kehamilan (*Antenatal Care*) memberikan konseling IMD serta membantu pertolongan persalinan sehingga bidan memiliki banyak waktu berinteraksi dengan pasien untuk menuntun pelaksanaan IMD.⁶ Setelah bersalin ibu tidak dapat segera melakukan IMD tanpa bantuan dan pendampingan dari bidan.⁷

Berdasarkan data diatas dikaitkan dengan mayoritas pertolongan persalinan di Kabupaten Brebes dilakukan oleh Bidan (75%) dan rendahnya cakupan IMD serta pentingnya peranan bidan dalam praktek IMD maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang faktor-faktor yang mempengaruhi pelaksanaan inisiasi menyusui dini (IMD) oleh Bidan di Puskesmas wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis observasional menggunakan metode *survey* dan pendekatan *cross sectional*. Alat penelitian menggunakan kuesioner terstruktur yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya. Menggunakan analisis bivariat dengan uji *Chi Square* dan analisis multivariat dengan uji *regresi logistik*. Jumlah

sampel sebanyak 213 orang responden yaitu bidan desa di wilayah Kabupaten Brebes.

HASIL & PEMBAHASAN

Gambaran Karakteristik responden yang bekerja di wilayah Puskesmas Kabupaten Brebes berdasarkan usia, lama kerja, dan pendidikan dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagian besar responden adalah bidan yang berusia 26–45 tahun (53,05%), berpendidikan D IV Kebidanan (53,52%), bidan memiliki pengetahuan dengan nilai ≥ 80 (30,05%), sebagian besar bidan memiliki nilai $\geq 3,5$ (97,18%), sebagian besar bidan sudah bekerja dengan lama >3 tahun (53,52%), sudah mengikuti pelatihan (73,24%), dan mengikuti refreshing pelatihan (34,27%), memiliki dukungan atasan (48,83%), ada kebijakan atasan

(44,13%), dan pelaksanaan IMD (69,9%).

Berdasarkan tabel menunjukkan rerata umur responden adalah 34 tahun, umur bidan desa berada pada pada usia dewasa yang cukup matang, berpengalaman dalam melaksanakan pekerjaannya. Menurut Edison rentang usia 26–45 tahun adalah tahap perkembangan generativitas vs stagnasi, dimana seseorang memperhatikan ide, ingin berbagi pengetahuan, serta meningkatkan kreativitas.⁸ Semakin tuanya umur seseorang, semakin matang tingkat kedewasaan dan kekuatan seseorang dalam berfikir dan bekerja. Dalam hal kepercayaan publik, seseorang yang lebih dewasa lebih dipercaya daripada seorang yang belum dewasa. Faktor usia sangat mempengaruhi motivasi seseorang, motivasi orang tua dalam pengalaman kerja mungkin lebih sulit dari pada orang yang masih muda.⁹ Usia yang masih dalam masa

TABEL 1
Gambaran Karakteristik Responden di Wilayah Kabupaten Brebes (N= 213)

Variabel	Kategori	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Faktor Presdisposisi:			
Usia	Usia 46–65 tahun	68	31,92
	Usia 26–45 tahun	113	53,05
	Usia 12–25 tahun	32	15,02
Pendidikan	S2	2	0,94
	DIV	114	53,52
	DIII	97	45,54
Pengetahuan	Nilai ≥ 80	64	30,05
	Nilai <80	149	69,95
Sikap	Nilai responden $\geq 3,5$	207	97,18
	Nilai responden < 3,5	6	2,82
Faktor Pendukung:			
Lama Kerja	Lama >3 tahun	114	53,52
	Baru ≤ 3 tahun	99	46,48
Pelatihan	Sudah mengikuti	156	73,24
	Belum mengikuti	57	26,76
Refreshing pelatihan	Sudah mengikuti	73	34,27
	Belum mengikuti	140	65,73
Faktor Penguat:			
Dukungan	Iya	104	48,83
	Tidak	109	51,17
Kebijakan	Iya	94	44,13
	Tidak	119	55,87

TABEL 2
Hasil uji Bivariat Masing-masing Variabel terhadap Pelaksanaan IMD

Variabel	Kategori	Pelaksanaan IMD				p
		Ya		Tidak		
		f	%	f	%	
Faktor Presdisposisi:						
Usia	Usia 46–65 tahun	52	35,86	16	23,53	0,000
	Usia 26–45 tahun	64	44,14	49	72,06	
	Usia 12–25 tahun	29	20,00	3	4,41	
Pendidikan	S2	1	0,69	1	1,47	0,021
	DIV	87	60,00	27	39,71	
	DIII	57	39,31	40	58,82	
Pengetahuan	Nilai ≥80	36	24,83	28	41,18	0,015
	Nilai <80	109	75,17	40	58,82	
Sikap	Nilai responden ≥ 3,5	142	97,93	65	95,59	0,335
	Nilai responden < 3,5	3	2,07	3	4,41	
Faktor Pendukung:						
Lama Kerja	Lama >3 tahun	92	63,45	16	32,35	0,000
	Baru ≤3 tahun	53	36,55	49	67,65	
Pelatihan	Sudah mengikuti	115	79,31	41	60,29	0,003
	Belum mengikuti	30	20,69	27	39,71	
Refreshing pelatihan	Sudah mengikuti	49	33,79	24	35,29	0,830
	Belum mengikuti	96	66,21	44	64,71	
Faktor Penguat:						
Dukungan	Iya	71	48,97	33	48,53	0,953
	Tidak	74	51,03	35	51,47	
Kebijakan	Iya	63	43,45	31	45,59	0,769
	Tidak	82	56,55	37	54,41	

produktif biasanya mempunyai tingkat produktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja yang sudah lebih tua sehingga fisiknya menjadi lemah dan terbatas.¹⁰

Berdasarkan tabel 1 bidan di Kabupaten Brebes sudah berpendidikan minimal DIII Kebidanan. Pendidikan bidan desa dapat meningkatkan motivasi bidan dalam pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini, selama pendidikan tersebut adalah pendidikan yang aktif. Pendidikan merupakan suatu fitrah yang harus dimiliki oleh seseorang yang bekerja, dimana dengan pendidikan seseorang dapat memiliki keterampilan, pengetahuan dan kemampuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Ahmad yang menyatakan bahwa Pendidikan dapat

mempengaruhi seseorang termasuk perilaku gaya hidup seseorang, terutama dalam memotivasinya untuk siap berpartisipasi dalam pembangunan kesehatan. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang, biasanya semakin mudah menerima informasi sehingga makin banyak pula pengetahuan yang dimiliki, sebaliknya kurangnya pendidikan akan menghambat perkembangannya sikap seseorang terhadap nilai-nilai yang baru diperkenalkan.⁹ Dengan tingkat pendidikan yang memadai diharapkan bidan desa dapat lebih menguasai pekerjaan yang diberikan kepadanya karena pendidikan yang terbatas akan mempengaruhi bidan desa dalam menentukan dunia kerja yang diinginkannya. Adanya pendidikan maka diharapkan dapat menghasilkan sumber daya

manusia yang berkualitas dan mampu memberikan hasil yang terbaik dalam mencapai tujuan.

Kemudian untuk pengetahuan di tabel 1 pengetahuan bidan menjawab dengan nilai <80. Azwar mengatakan pengetahuan ibu dipengaruhi oleh adanya informasi yang berkaitan dengan sesuatu yang memberikan landasan kognitif baru yang cukup bertahan akan memberikan dasar efektif untuk mengevaluasi sesuatu yang dipengaruhi oleh banyak pengalaman dan informasi yang diperoleh dari media yang ada.¹¹ Dalam melakukan pertolongan persalinan yang baik dan benar, termasuk pelaksanaan IMD, seorang bidan harus memiliki pengetahuan di bidang Kesehatan Ibu dan Anak (KIA) serta pengalaman dalam pelaksanaan IMD. KIA terdapat pengetahuan tentang IMD khususnya Pedoman APN. Oleh karena itu bidan minimal harus mengikuti pelatihan APN atau refreasing (*Midwifery Update*) untuk menambah pengetahuan.

Berdasarkan hasil pada tabel didapatkan hasil yaitu bidan sebagian besar nilainya $\geq 3,5$ sebanyak 97,1%. Menurut WHO pada Notoatmodjo menyatakan, sikap menggambarkan suka atau tidak suka seseorang terhadap suatu objek. Sikap positif seseorang terhadap nilai-nilai kesehatan tidak selalu terwujud dalam tindakan nyata. Menyatakan bahwa sikap seseorang akan dipengaruhi oleh kepercayaan, keyakinan, kehidupan emosional, dan kecenderungan untuk berperilaku yang semuanya merupakan komponen dari sikap.¹²

Adapun hasil uji bivariat dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 2.

Hubungan antara Usia bidan dengan pelaksanaan IMD di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Hasil tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan IMD lebih banyak dilakukan oleh bidan usia 26–45 tahun 44,14% dibandingkan dengan bidan kategori usia 12–25 tahun 20%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini terbanyak dilakukan oleh bidan kategori usia 26–45 tahun 72,06% dibandingkan dengan bidan kategori usia 12–25 tahun 4,41%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,000 < \alpha (0,05)$ maka H_0 di tolak, kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan usia bidan.

Notoatmodjo mengatakan bertambahnya usia akan meningkatkan daya tangkap dan pola pikir bidan sehingga pengetahuan yang diperolehnya semakin membaik.¹³ Hal ini sejalan dengan pendapat Fikawati pada umur 24–30 tahun dapat dikatakan merupakan bidan yang baru lulus dari pendidikan bidan dan baru bekerja, merupakan umur yang produktif, tenaga

kesehatan memiliki semangat dan idealisme tinggi dalam melaksanakan IMD sesuai dengan kebijakan yang berlaku, selain itu pada masa ini daya tangkap dan pola pikir bidan semakin berkembang sehingga dapat meningkatkan pengetahuan mengenai IMD.¹⁴

Hubungan antara pendidikan bidan dengan pelaksanaan IMD di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Hasil tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan IMD dilakukan oleh bidan yang berpendidikan DIV Kebidanan sebanyak 60% sedangkan oleh bidan berpendidikan S2 sebanyak 0,69%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan dengan pendidikan DIII Kebidanan yaitu 58,82% dibandingkan dengan bidan dengan Pendidikan S2 Kebidanan 1,47%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,021 < \alpha (0,05)$ maka H_0 ditolak, kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan tingkat pendidikan bidan.

Hal ini sejalan dengan pendapat Notoatmodjo tingkat pendidikan saja tidak cukup tanpa diiringi dengan pengetahuan dan sikap yang dapat mempengaruhi tindakan. Pendidikan formal merupakan salah satu faktor lingkungan sosial yang dapat berhubungan langsung dengan perilaku kesehatan.¹³ Meskipun pendidikan formal individu sama, belum tentu mempunyai kemampuan yang sama dalam mempersepsikan materi terkait IMD untuk menghasilkan pengetahuan tentangnya.

Hubungan antara pengetahuan bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusui dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menjelaskan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh yang pengetahuannya nilai <80 75,17% dibandingkan dengan bidan yang pengetahuannya nilai ≥ 80 24,83%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan nilai <80 58,82% dibandingkan dengan bidan pengetahuannya nilai ≥ 80 41,18%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,015 < \alpha (0,05)$ maka H_0 di tolak, kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan pengetahuan bidan. Rekapitulasi dari hasil pertanyaan terkait dengan pengetahuan didapatkan sebagian besar bidan sudah mengetahui bahwa Apakah yang dimaksud dengan IMD adalah bayi dibiarkan di dada ibu segera setelah lahir, mencari puting susu untuk menyusui dengan kontak

kulit yaitu 176 (82,6%), sedangkan yang salah adalah 37 (17,4%), Tujuan dari IMD yaitu sebanyak 150 (70,4%) bidan sudah mengetahui, sedangkan 63 (29,6%) bidan belum tahu, untuk ASI yang bayi hisap saat berhasil menyusui dini adalah 163 (76,5%) bidan sudah mengetahui, sedangkan 50 (23,5%), sebanyak 150 (70,4%) bidan mengetahui yang bertugas menjadi fasilitator pada saat melakukan IMD sedangkan 63 (29,6%) bidan yang belum mengetahui, Kecuali Langkah awal IMD dalam asuhan bayi baru lahir sebanyak 176 (82,6 %) bidan sudah mengetahui sedangkan sebanyak 37 (17,4%) bidan belum mengetahui, sebanyak 149 (70%) bidan sudah mengetahui alasan mengapa cairan ketuban pada tangan tidak dibersihkan pada proses IMD namun 64 (30%) belum mengetahui, sedangkan sebanyak 174 (81,7%) bidan mengetahui apakah pemberian ASI pada jam-jam pertama dapat menekan angka kematian bayi pada beberapa bulan pertama kehidupan 39 (18,3%) bidan belum mengetahui, dan sebanyak 180 (84,5%) bidan mengetahui Manfaat yang diperoleh bayi setelah dilakukan IMD 33 (15,5%) belum mengetahui, serta sebanyak 164 (77%) bidan mengetahui manfaat yang diperoleh ibu setelah dilakukan IMD namun sebanyak 49 (23%) belum mengetahui. Sebanyak 167 (78,4%) mengetahui apakah ibu dengan metode persalinan SC tidak boleh dilakukan IMD sedangkan 46 (21,6%) belum mengetahui. Zat antibodi yang diperoleh oleh bayi pada saat IMD terdapat di bagaimana jika bayi belum melakukan IMD dalam waktu 1 jam 109 (51,2%) bidan mengetahui, sedangkan sebanyak 104 (48,8) bidan belum mengetahui. Apakah bayi baru lahir akan merasa kedinginan bila tidak dipakaikan baju/dibungkus saat ditengkurapkan di dada ibu sebanyak 90 (42,3%) bidan mengetahui sedangkan 123 (57,7%) bidan belum mengetahui. Sebagian besar bidan 147 (69%) mengetahui yang merupakan faktor utama pendukung IMD, sedangkan 66 (31%) bidan belum mengetahui.

Pengetahuan bidan dipengaruhi oleh faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal di antaranya yaitu tingkat kecerdasan dan tingkat emosi. Karena tingkat pendidikan seorang bidan sangat mempengaruhi pengetahuan, semakin tinggi pendidikan seorang perawat dan bidan, maka pengetahuan semakin baik. Faktor eksternal yaitu lingkungan sosial budaya seorang perawat dan bidan. Di lingkungan yang berpendidikan DIII tingkat pengetahuannya lebih baik dari mayoritas penduduknya yang berpendidikan SD.¹⁵ Hasil penelitian ini sesuai dengan pendapat Notoatmodjo yang menyatakan bahwa pengetahuan atau kognitif merupakan domain yang sangat penting dalam membentuk perilaku atau tindakan seseorang.¹³ Hal ini didukung oleh teori Lawrence Green dalam Notoatmodjo yang mengatakan bahwa perilaku seseorang dipengaruhi oleh faktor di antaranya adalah pengetahuan.¹² Tingkat pengetahuan seseorang memiliki hubungan yang positif terhadap tingkah laku yang

dilakukannya, berarti semakin kurang pengetahuan seseorang, maka semakin jarang melaksanakan inisiasi menyusui dini.

Hubungan antara sikap bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusui dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang memiliki sikap nilai $\geq 3,5$ 97,93% dibandingkan dengan bidan yang memiliki sikap nilai $< 3,5$ 2,07%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang memiliki sikap nilai $\geq 3,5$ yaitu 95,59% dibandingkan dengan bidan yang memiliki sikap nilai $< 3,5$ 4,41%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,335 < \alpha$ (0,05) maka H_0 di terima, kemudian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan sikap bidan.

Hal ini tidak sesuai dengan pernyataan Siregar A, bahwa keberhasilan menyusui dini banyak dipengaruhi oleh sikap dan perilaku petugas kesehatan (dokter, bidan, perawat) yang pertama kali membantu ibu selama proses persalinan.¹⁶ Oleh karena itu sikap dan perilaku petugas kesehatan khususnya bidan yang didasari pengetahuan tentang IMD, ASI Eksklusif sebelumnya, besar pengaruhnya terhadap keberhasilan praktek IMD. Sikap bidan dalam melakukan inisiasi menyusui dini berarti seorang bidan tersebut mau dan memperhatikan stimulus yang diberikan (objek). Dalam hal ini sikap merupakan kesiapan atau kesediaan untuk bertindak dan bukan merupakan pelaksanaan motif tertentu. Sikap belum merupakan tindakan atau aktivitas, tetapi merupakan predisposisi terjadinya perilaku. Sikap seorang bidan dapat dipengaruhi oleh pengalaman pribadi atau pengalaman orang lain yang dianggap penting. Dari hal tersebut dapat terkumpul menjadi satu dalam diri seorang bidan sehingga akan membentuk suatu peran yang tujuannya untuk menentukan tindakan. Tindakan tersebut dapat berupa baik atau positif maupun buruk atau negatif. Sikap menunjukkan bagaimana perilaku atau kecenderungan berperilaku yang ada dalam diri seseorang yang berkaitan dengan objek sikap yang dihadapinya.¹⁷

Kaitan ini didasarkan oleh asumsi bahwa kepercayaan dan perasaan banyak mempengaruhi perilaku. Kecenderungan berperilaku secara konsisten selaras dengan kepercayaan dan perasaan ini membentuk sikap individual. Sikap sering diperoleh dari orang lain yang paling dekat. Sikap membuat seseorang mendekati atau menjauhi orang lain atau objek lain. Sikap positif terhadap nilai-nilai kesehatan tidak selalu terwujud dalam suatu tindakan nyata.¹⁸

Hubungan antara lama kerja bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusui dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Hasil tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh yang telah bekerja lama 63,45% dibandingkan dengan bidan yang baru bekerja 36,55%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan baru bekerja yaitu 67,65% dibandingkan dengan bidan bekerja lama 32,35%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,000 < \alpha (0,05)$ maka H_0 di tolak, kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan lama kerja bidan.

Lama masa bekerja merupakan hasil penyerapan dari berbagai aktivitas manusia, sehingga mampu menumbuhkan keterampilan dalam menyelesaikan pekerjaannya. Masa bekerja seseorang berkaitan dengan pengalaman kerjanya. Pada penelitian ini IMD sebagian besar dilaksanakan oleh bidan yang sudah lama bekerja (63%). Hal ini sejalan dengan penelitian Mangkunegara, Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin lama seseorang bekerja semakin banyak pengalaman sehingga semakin baik hasil pekerjaan yang menjadi tanggungjawabnya, demikian juga akan mempengaruhi dalam pelaksanaan pekerjaan, dalam hal ini sebagai bidan untuk membantu ibu dalam melaksanakan IMD pada bayinya.¹⁹

Hubungan antara pelatihan bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusui dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang sudah mengikuti pelatihan 79,31% dibandingkan dengan bidan yang belum mengikuti pelatihan 20,69%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang sudah mengikuti pelatihan 60,29% dibandingkan dengan bidan yang belum mengikuti pelatihan 39,71%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel pelatihan dan pelaksanaan IMD menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,003 < \alpha (0,05)$ maka H_0 di tolak, kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan pelatihan bidan.

Pelatihan mempengaruhi pelaksanaan IMD di Puskesmas wilayah kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes. Pelatihan adalah suatu usaha untuk meningkatkan kemampuan sesuai dengan kebutuhan pekerjaan. Oleh karena itu pelatihan Asuhan persalinan Normal (APN) dan *Midwifery Update* (MU) dimana

terdapat materi IMD didalamnya penting dalam hal mendapatkan pengetahuan baru dan keterampilan. Dengan pelatihan, tenaga kesehatan bisa langsung mendidik ibu dan anggota keluarga dengan pengetahuan yang relevan dan komprehensif. Di dukung oleh penelitian Novianti bidan yang mengikuti pelatihan IMD pengetahuannya akan meningkat dan sikapnya akan mendukung program IMD.²⁰

Hubungan antara refreshing pelatihan bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusui dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang belum mengikuti refreshing pelatihan 66,21% dibandingkan dengan bidan yang sudah mengikuti refreshing pelatihan 33,79%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusui dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang belum mengikuti refreshing pelatihan 64,71% dibandingkan dengan bidan yang sudah mengikuti pelatihan 35,29%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel refreshing pelatihan dan Pelaksanaan IMD menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,830 > \alpha (0,05)$ maka H_0 diterima, kemudian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusui dini dengan refreshing pelatihan bidan.

Kegiatan refreshing merupakan suatu upaya penyegaran pengetahuan bagi bidan sebagai petugas imunitasi melalui berbagai pertemuan dan pelatihan untuk lebih meningkatkan keterampilan petugas.²¹

Refreshing pelatihan adalah proses yang sangat penting dalam menyediakan tenaga kerja yang kompeten (berkemampuan) untuk memenuhi kebutuhan standar. Terdapat 3 tujuan atau *objective* yang dicapai dari kegiatan *training* atau pelatihan, yaitu: ilmu pengetahuan (*knowledge*), para karyawan baru yang dilatih diharapkan mendapatkan ilmu pengetahuan yang cukup untuk dapat mengerjakan tugasnya yang akan diberikan, kemampuan (*skill*), bidan baru yang dilatih diharapkan dapat dan mampu melakukan tugas saat ditempatkan pada proses yang telah ditentukan. Penentuan sikap (*attitude*), Setelah melakukan pelatihan diharapkan bidan baru dapat memiliki minat dan kesadaran atas pekerjaan yang akan dilakukannya.²²

Namun pada prakteknya refreshing pelatihan baru diikuti oleh 34,2% bidan, hal ini merujuk pada persyaratan dari organisasi bidan, untuk mengikuti refreshing harus sudah memiliki KTA dan diutamakan untuk bidan yang masa berlaku STRnya habis atau hampir habis.²³

Hubungan antara dukungan atasan bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusu dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusu dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang tidak memiliki dukungan atasan 51,03% dibandingkan dengan bidan yang memiliki dukungan 48,97%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusu dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang tidak memiliki dukungan atasan yaitu 51,47% dibandingkan dengan bidan yang memiliki dukungan atasan 48,53%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,953 < \alpha (0,05)$ maka H_0 di terima, kemudian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusu dini dengan dukungan atasan bidan.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan pendapat Sijintak yang menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara dukungan atasan dengan kepatuhan bidan melaksanakan IMD. Selain itu keberhasilan ibu IMD juga harus didukung oleh suami, keluarga, petugas kesehatan dan masyarakat. Selain faktor ibu dan faktor petugas kesehatan, sosialisasi serta dukungan politis pemerintah baik pusat maupun daerah sangatlah penting dalam keberhasilan program Inisiasi Menyusu Dini (IMD). Selama ini dukungan yang diberikan baik dari WHO maupun dari pemerintah pusat dan pemerintah daerah terhadap peningkatan keberhasilan IMD sebenarnya telah memadai.²⁴

Hubungan antara kebijakan atasan bidan dengan pelaksanaan inisiasi menyusu dini di puskesmas wilayah kerja dinas kesehatan kabupaten Brebes

Tabel 2 menunjukkan bahwa bidan yang melaksanakan inisiasi menyusu dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang tidak memiliki kebijakan 56,55% dibandingkan dengan bidan yang memiliki kebijakan 43,45%. Sedangkan bidan yang tidak melaksanakan inisiasi menyusu dini lebih banyak dilakukan oleh bidan yang tidak memiliki kebijakan atasan yaitu 54,59% dibandingkan dengan bidan yang memiliki kebijakan atasan 45,59%.

Dari hasil uji hubungan antara dua variabel menggunakan *Chi Square* diperoleh nilai $p=0,769 < \alpha (0,05)$ maka H_0 diterima, kemudian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna pelaksanaan inisiasi menyusu dini dengan kebijakan atasan bidan.

Hal ini disebabkan karena sebagian bidan tidak tahu mengenai adanya kebijakan yang mengatur mengenai pelaksanaan IMD hal ini di buktikan dengan responden yang menjawab tidak 55,8%, namun demikian karena bidan sudah mengikuti pelatihan APN yang didalamnya terdapat materi pelaksanaan IMD sehingga

bidan yang mempunyai sikap positif dan mempunyai kesadaran tentang IMD akan tetap melaksanakan IMD pada setiap pertolongan persalinan walaupun tidak tahu ada kebijakan atasan mengenai pelaksanaan IMD. Dalam sistem kebijakan, kendati di kalangan kesehatan pentingnya IMD tidak diragukan lagi, namun belum terlalu diperhitungkan. Sosialisasi tentang peraturan daerah yang mengatur IMD tidak banyak diketahui oleh bidan. Berdasarkan pertanyaan kuesioner yang di ajukan selama ini bidan berpresepsi bahwa tidak ada kejelasan penerapan sanksi, dan insentif dari kebijakan yang ada. Menurut Hosland, supervisi merupakan faktor *reinforcement* yang memegang peranan penting dalam meyakinkan bidan dalam proses perubahan perilaku. Dengan adanya supervisi maka dapat dijadikan sebagai dukungan yang sangat besar terhadap bidan terkait dengan pelaksanaan IMD. Kemudian adanya supervisi maka terdapat kebijakan yang dikeluarkan dari pemerintah yang mendukung diadakannya IMD.²⁵

Adapun hasil uji multivariat dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor yang paling mempengaruhi dari variabel tersebut menggunakan uji regresi logistik.

Berdasarkan tabel 3 hasil uji multivariat dapat dilihat bahwa variabel usia, lama kerja, dan pelatihan menunjukkan bahwa nilai p dari masing-masing variabel $< 0,05$ yang berarti variabel tersebut memiliki hubungan secara bersama-sama dengan variabel terikat. Oleh karena itu variabel usia, lama kerja, dan pelatihan merupakan variabel yang memiliki pengaruh terhadap pelaksanaan inisiasi menyusu dini. Namun apabila dilihat lebih lanjut lagi variabel yang paling berpengaruh paling kuat terhadap pelaksanaan inisiasi menyusu dini adalah variabel lama kerja dilihat dari nilai OR yang artinya Bidan yang sudah lama bekerja mempunyai risiko melakukan IMD 9,63 kali lebih besar dibandingkan dengan bidan yang baru bekerja (OR 9,63CI 95% 3,85–24,1).

Pengalaman belajar dalam bekerja yang dikembangkan memberikan pengetahuan dan keterampilan profesional serta pengalaman belajar selama bekerja akan dapat mengembangkan kemampuan mengambil keputusan yang merupakan manifestasi dari keterpaduan menalar secara ilmiah dan etik yang bertolak dari masalah nyata dalam bidang kerjanya.²⁶

Hal ini diperkuat oleh teori yang dikemukakan oleh Notoatmodjo, bahwa seseorang bisa memiliki dan menguasai ilmu pengetahuan tertentu melalui pengalaman, baik secara individual maupun hidup bermasyarakat. Pengalaman merupakan suatu cara untuk memperoleh kebenaran pengetahuan. Pengalaman pribadi pun dapat digunakan sebagai upaya memperoleh pengetahuan. Pengalaman berkaitan dengan umur dan pendidikan individu, maksudnya semakin bertambahnya umur dan pendidikan yang

TABEL 3
Hasil uji Multivariat

Variabel	Model 1		Model 2		Model 3		Full Model		Best Model	
Faktor Presdisposisi:										
Usia										
Usia 46–65 tahun	1	[1,1]	1				1			
Usia 26–45 tahun	2.39	[1.08,5.26]	2.39				0.72			
Usia 12–25 tahun	0.40	[0.10,1.54]	0.40				0.021	[0.0036,0.13]	0.026	[0.0050,0.14]
Pendidikan										
S2	1	[1,1]	1				1	[1,1]		
DIV	0.39	[0.022,7.01]	0.39				0.50	[0.0069,35.9]		
DIII	0.59	[0.033,10.6]	0.59				0.80	[0.011,59.3]		
Pengetahuan										
Nilai ≥80	1	[1,1]	1				1	[1,1]		
Nilai <80	1.08	[0.49,2.37]	1.08				1.45	[0.43,4.89]		
Sikap										
Nilai responden ≥ 3,5	1	[1,1]	1				1	[1,1]		
Nilai responden < 3,5	1.43	[0.26,7.83]	1.43				0.41	[0.052,3.30]		
Faktor Pendukung:										
Pelatihan										
Sudah mengikuti			1	[1,1]			1	[1,1]	1	[1,1]
Belum mengikuti			2.70*	[1.24,5.87]			4.06	[1.65,10.0]	2.77**	[1.29,5.97]
Refreshing Pelatihan										
Sudah mengikuti			1	[1,1]			1	[1,1]		
Belum mengikuti			0.55	[0.26,1.17]			0.44	[0.19,1.03]		
Lama Kerja										
Lama kerja =1			1	[1,1]			1	[1,1]	1	[1,1]
Lama kerja =2			3.16***	[1.69,5.92]			11.2	[4.13,30.5]	9.63***	[3.85,24.1]
Faktor Penguat:										
Kebijakan										
Iya					1	[1,1]	1	[1,1]		
Tidak					0.92	[0.51,1.64]	2.04	[0.78,5.32]		
Dukungan										
Iya							1	[1,1]		
Tidak							1.39	[0.60,3.18]		
Pseudo R ²	0.075		0.093		0.000		0.240			0.208
aic	260.8		250.0		270.7		226.7			221.4
df_m	6		3		1		11			4
Observations	213		213		213		213			213

tinggi, pengalaman akan semakin luas.¹³

SIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagian besar responden adalah bidan yang berusia 26–45 tahun (53,05%), berpendidikan D IV Kebidanan (53,52%), bidan memiliki pengetahuan dengan nilai ≥ 80 (30,05%), sebagian besar bidan memiliki nilai $\geq 3,5$ (97,18%), sebagian besar bidan sudah bekerja dengan lama >3 tahun (53,52%), sudah mengikuti pelatihan (73,24%), dan mengikuti refreshing pelatihan (34,27%), memiliki dukungan atasan (48,83%), ada kebijakan atasan (44,13%), dan pelaksanaan IMD (69,9%).

Variabel yang saling berhubungan dengan pelaksanaan inisiasi menyusu dini adalah usia bidan ($p=0,000$), pendidikan bidan ($p=0,021$), pengetahuan bidan ($p=0,015$), lama kerja bidan ($p=0,000$), dan pelatihan ($p=0,003$). Sedangkan variabel yang tidak berhubungan adalah, sikap bidan ($p=0,335$), refreshing pelatihan ($p=0,830$), dukungan atasan ($p=0,953$) dan kebijakan bidan ($p=0,769$).

Variabel yang berpengaruh secara bersama sama terhadap pelaksanaan inisiasi menyusu dini adalah usia bidan (OR 0,026 CI 95% 0,0050–0,14), pelatihan (OR 2,77 CI 95% 1,29–5,97) dan lama kerja (OR 9,63 CI 95% 3,85–24,1).

DAFTAR PUSTAKA

- Maryunani. Inisiasi Menyusu Dini. *ASI Eksklusif dan Manajemen Laktasi*. Trans Media; 2012.
- Kementerian PPN/ Bappenas. *Pedoman IMD Dalam APN Untuk Sukseskan Penurunan AKI/AKB*. Bappenas; 2011.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes. *Profil Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes*. Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes; 2014.
- Roesli U. *Panduan Inisiasi Menyusui Dini Plus ASI Eksklusif*. Pustaka Bunda; 2012.
- Suhartati. *Mempengaruhi, Faktor-faktor Yang Inisiasi, Keberhasilan Dini, Menyusu Puskesmas, D I Yogyakarta, Tegalrejo Tulis, Karya Diajukan, Ilmiah Salah, Sebagai Syarat, Satu Gelar, Mencapai Madya, Ahli Stikes, Kebidanan Yogyakarta, A Yani Oleh, Disusun Npm, Suhart. Published online 2012.*
- Sirajuddin. *Determinan Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2013;8.
- Dayati. *Faktor-faktor pada bidan yang berhubungan dengan praktik IMD di wilayah Kecamatan Kendari Kota Kendari Sulawesi Tenggara (Tesis)*. *UII*. Published online 2011.
- Edison. *Pengembangan Sumber Daya Manusia*. Alfabeta; 2009.
- Wahyutomo AH. *Kembang Balita di Puskesmas Kalitidu-Bojonegoro Tesis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister Program Studi Kedokteran Keluarga Minat Utama : Pelayanan Profesi Kedokteran oleh : Ahmad Hernowo Wahyutomo Program Pascasarjana*. Published online 2010:1–103.
- Aprilyanti S. *Pengaruh Usia dan Masa Kerja terhadap Produktivitas Kerja (Studi Kasus: PT. OASIS Water International Cabang Palembang)*. *J Sist dan Manaj Ind*. 2017;1(2):68. doi:10.30656/jsmi.v1i2.413
- Azwar. *Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya*. Pustaka Pelajar; 2010.
- Notoatmodjo S. *Promosi Kesehatan dan Ilmu Perilaku*. Rineka Cipta; 2007.
- Notoatmodjo S. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta; 2010.
- Fikawati S, Syafiq A. *Study on Policy and Implementation of Exclusive and Early Initiation of Breastfeeding in Indonesia*. *Makara J Heal Res*. 2011;14(1). doi:10.7454/msk.v14i1.642
- Widiastuti YP, Rejeki S, Khamidah N. *Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini di Ruang Mawar Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Soewondo Kendal*. *J Keperawatan Matern*. 2013;1(2):142–146.
- Septian R, Fi MHDARI, Regar NSI. *Pemberian Asi Eksklusif dan Faktor-Faktor Yang*. 2004;(USU digital library).
- S A. *Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya*. Pustaka Pelajar; 2007.
- Mrl A, Kes M, Jaya IMM, Kes M, Mahendra ND, Kep S. *BUKU AJAR PROMOSI KESEHATAN Penulis : Published online 2019:1–107*.
- Muamarizal S, ' S, ' M. *Pengaruh Pengalaman Kerja dan Penilaian Prestasi Kerja terhadap Pengembangan Karir Karyawan pada PT. Jasarharja Putera Cabang Pekanbaru*. *J Online Mhs Fak Ekon Univ Riau*. 2015;2(1):1–21.
- Novianti, Anissa Rizkianti. *Dukungan Tenaga Kesehatan Terhadap Pelaksanaan IMD: Studi Kasus di RS Swasta X dan RSUD di Jakarta*. *J Kesehat Reproduksi*. 2016;7(2):95–108. <https://media.neliti.com/media/publications/108302-ID-dukungan-tenaga-kesehatan-terhadap-pelak.pdf>
- Anhar VY, Adenan, Rahman F, Mirhansyah. *Refresing Bidan Pelaksana Program Imunisasi sebagai Upaya Peningkatan Pencapaian Target Universal Child of Immunization(UCI) Desa/Kelurahan*. *J Publ Kesehat Masy Indones*. 2015;2(1):42–50.
- Novia Dwi R. *Pelaksanaan Pelatihan dan Pengembangan Karyawan di Koperasi Mahasiswa Universitas Negeri Yogyakarta Periode 2010–2011*. *Univ Negeri Yogyakarta*. Published online 2012. <https://eprints.uny.ac.id/>
- Permenkes RI No. 43/2019. 2019;(2):1–13.
- Dewi KDP. *Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) oleh Bidan di 5 Puskesmas Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Tangerang Tahun 2016*. *J Keperawatan Matern*. 2016;1(2):142–146. <https://digilib.esaunggul.ac.id/public/UEU-Undergraduate-8309-Jurnal.pdf%0Ahttps://media.neliti.com/media/publications/164431-ID-none.pdf>
- Yusnita V. *Faktor-faktor yang memengaruhi Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) oleh Bidan di 12 Puskesmas Agama Timur Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Agama Sumatera Barat Tahun 2012*. 2012;(Imd):74.
- Niswah K, Noveri A. *Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Sikap Bidan tentang Inisiasi Menyusu Dini (IMD) dengan Praktik Inisiasi Menyusu Dini di Puskesmas Kota Semarang*. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2010;(Imd):5–24.



Case Report

Polip Fibroepithelial di Leher Kandung Kemih pada Anak : Laporan Kasus

Sofyan Rais Addin¹, Eriawan Agung Nugroho¹, M. Adi Sudarso¹, Ardy Santosa¹,
Nanda Daniswara¹, Jonathan Sugiharto², Krisna Muhammad²

¹Departemen Bedah Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

²Departemen Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.675>

Diajukan: 25 Januari 2019
Diterima: 08 Maret 2019

Afiliasi Penulis:
Departemen Bedah Umum,
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Krisna Muhammad
Jln. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah, 50244,
Indonesia

E-mail:
krisquall8584@gmail.com

Latar belakang : *Fibroepithelial polyps* (FEP) adalah tumor jinak non-epitel yang sangat jarang yang berasal dari mesodermal di sistem perkemihan. Insidensi FEP tersering pada Dewasa muda (40%). Sebagian besar FEP ditemui di ureter distal, 15% terletak di pelvis renalis; FEP lebih jarang ditemukan di uretra, kandung kemih, dan ureter proksimal. Polip dengan fitur ini jarang ditemukan pada anak-anak. Kasus ini diharapkan dapat menjadi gambaran untuk menangani kasus FEP terutama bila predileksi di vesika urinaria.

Laporan kasus : Seorang anak umur dua tahun dengan keluhan sulit buang air kecil disertai nyeri. Pasien pernah mengeluh buang air kecil disertai darah. Dilakukan pemeriksaan *ultrasonography* pada *lower abdomen* didapatkan massa dan hidronefrosis bilateral. Pasien dilakukan *cystoscopy* dengan pengambilan sampel biopsi. Hasil patologi anatomi menunjukkan gambaran FEP.

Diskusi : Kasus tumor vesica urinaria primer jinak jarang ditemukan dan di antara tumor jinak vesica urinaria, polip fibroepitel dianggap sebagai lesi yang paling umum. *Guideline* konsensus dalam tatalaksana manajemen optimal tumor FEP masih jarang, saat ini eksisi melalui *cystoscopy* paling sering digunakan. Modalitas baru dengan menggunakan Laser baik Thallium maupun Holmium.

Simpulan : FEP merupakan penyakit yang jarang prevalensinya tetapi tetap menjadi diferensial diagnosis pada pasien anak dengan nyeri pinggang dan hematuria. Prosedur endoskopik sebagai modalitas penatalaksanaan pilihan utama pada pasien FEB.

Kata kunci : Fibroepithelial, polyps, saluran kemih, kandung kemih

Fibroepithelial polyp of the bladder neck in pediatric : case report

Abstract

Background : Fibroepithelial polyps (FEP) is a rare benign non-epithelial tumor originating from mesodermal located in the urinary system. The most common incidence of FEP is in young adults (40%) and the common location is found in the distal ureter, 15% is located in the renal pelvis; FEP is less commonly found in the urethra, bladder and proximal ureter. Polyps with this feature are rarely found in children. This case is expected to be a representation for dealing with cases of FEP especially if predilection in urinary vesicles.

Case report : Two Years old child with complaints of difficulty and pain to urinate. The patient once complained of urinating with blood. Ultrasonography of the lower abdomen was performed and the result was bilateral mass and hydronephrosis. Patients underwent cystoscopy with biopsy sampling. Anatomic pathology results show a picture of FEP.

Discussion : Benign primary urinary vesica tumor cases are rare and among benign vesica tumors, fibroepithelial polyps are considered the most common lesions. The consensus guidelines in the optimal management of FEP tumors are rare, when excision through cystoscopy is most often used. New modalities using both Thulium and Holmium lasers.

Conclusion : FEP is a rare prevalence of disease but remains a differential diagnosis in pediatric patients with low back pain and haematuria. Endoscopic procedures as the preferred treatment modality in FEB patients.

Keywords : Fibroepithelial, polyps, urinary tract, urinary bladder

PENDAHULUAN

Fibroepithelial Polyp (FEP) adalah tumor jinak yang sangat jarang, tetapi tumor jinak yang paling umum pada saluran kemih yang berasal dari mesoderm. Kasus FEP sampai tahun 2018 di China tidak lebih dari 40 kasus telah dilaporkan. FEP lebih sering ditemukan pada orang dewasa muda (usia rata-rata 40 tahun), dan pasien biasanya mengeluh nyeri punggung intermiten (79%) dan hematuria makroskopik (50%). Polip pelvis ginjal lebih sering terjadi pada wanita (79%) dan di sisi kanan saluran kemih (70%), tetapi pria memiliki insiden polip ureter yang lebih tinggi yang sering ditemukan di ureter proksimal kiri (70%).¹

FEP berasal dari stroma yang terdiri dari sel-sel epitel transisi mesodermal dan normal. Biasanya, FEP ditemukan di sistem perkemihan bagian atas pada pasien remaja. Diameter rata-rata dari semua FEP yang dilaporkan adalah kurang dari 5 cm, dan mereka muncul sebagai massa yang polos, bergerak, dan bertangkai.¹ Meskipun sebagian besar FEP ditemui di ureter distal, 15% terletak di pelvis renalis; FEP lebih jarang ditemukan di uretra, kandung kemih, dan ureter proksimal.¹ Mereka biasanya unilateral, dengan ureter kiri terlibat dua kali lebih sering daripada ureter kanan.²

FEP harus dipertimbangkan setelah muncul defek pengisian radiolusen pada pielografi intravena (IVP) atau ureterografi retrograde dan pemeriksaan sitologi tidak ganas.³ Karena FEP biasanya terletak di ureter distal, sebagian besar dapat didiagnosis dan ditindaklanjuti dengan cara yang sama seperti untuk stenosis ureter bawaan. FEP dapat menyebabkan hidronefrosis pada orang dewasa.⁴ Studi ini melaporkan kasus FEP yang berasal dari persimpangan *ureteropelvic* (UPJ) dan meluas di sepanjang ureter. Polip dengan fitur

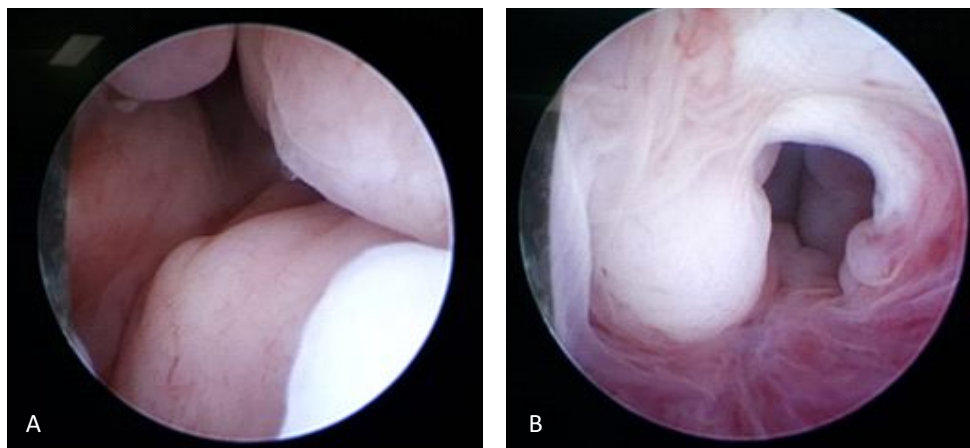
ini jarang ditemukan pada anak-anak dan kasus FEP di leher kandung kemih belum pernah dilaporkan sebelumnya karena kasus langka. Kasus ini diharapkan dapat menjadi gambaran untuk menangani kasus FEP terutama bila predileksi di vesika urinaria.

LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki umur dua tahun datang dengan keluhan kurang lebih satubulan sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluh buang air kecil berdarah satu kali disertai nyeri yang hebat. Sebelumnya pasien tidak pernah mengeluhkan buang air kecil berdarah. Sejak dua



Gambar 1. Klinis Pasien



Gambar 2. A. Cystoscopy Vesica Urinaria B. Polip pada Vesica Urinaria

bulan terakhir pasien sering mengeluhkan buang air kecil nyeri dan semakin lama seakin memberat. Pasien lalu berobat ke dokter dan disarankan untuk khitan. Kemudian, pasien berobat ke spesialis urologi, dikatakan ada benjolan tumbuh pada kantong kemih melalui pemeriksaan *ultrasonography* pada *lower abdomen* dengan hasil gambaran massa pada vesika urinaria, hidronefrosis bilateral dan gambaran lesi isoekoik *irregular* yang melingkupi balon kateter curiga blood clot. Pasien lalu disarankan untuk melakukan pemeriksaan lebih lanjut di RSUP Dr. Kariadi. Kurang lebih dua minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien berobat ke RSUP Dr. Kariadi lalu dilakukan operasi pengambilan benjolan untuk diperiksa di laboratorium Patologi Anatomi.

Hasil dari Patologi anatomi adalah ditemukan jaringan yang dilapisi epitel transisional, tumbuh polipoid, stroma sub epitel tersusun atas stroma jaringan ikat fibrosa sembab, hiperemis, berserbukan sedang sampai keras sel-sel radang limfosit, histiosit, neutrofil, dan makrofag hemosiderin. Diantaranya ditemukan beberapa kelenjar yang dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar selapis hingga berlapis. Sebagian sel-sel tersebut distorsi dan tak tampak ganas. Kesimpulannya adalah gambaran fibroepithelial polip tanpa tanda radang. Kurang lebih satu hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluh tidak bisa buang air kecil. kemudian pasien berobat ke UGD RSUP Dr. Kariadi. Pasien dilakukan pemasangan kateter urin sebagai penanganan retensi urin. Dalam penanganan *definitive*, pasiendilakukan eksisi massa FEP melalui *cystoscopy*.

DISKUSI

Tumor vesica urinaria primer mungkin adalah yang termasuk paling langka dalam spektrum tumor genitourinari dan sering kali ganas. Kasus tumor vesica urinaria primer jinak juga jarang ditemukan dan di antara tumor jinak vesica urinaria, polip fibroepitel

dianggap sebagai lesi yang paling umum. Meskipun etiopatogenesis polip fibroepitel masih belum diketahui pasti, FEP dianggap disebabkan oleh karena infeksi kronis atau infeksi berulang dan radang saluran kemih. Padahal, FEP paling sering hadir pada usia muda orang dewasa mendukung sifat mereka yang didapat, mereka jarang bisa bawaan.² Dalam sebagian besar kasus, vesica urinaria adalah tempat terjarang munculnya tumor ini.⁴ Presentasi klinis kasus FEB tidak spesifik dan bila belum terjadi sumbatan sulit terdeteksi. Biasanya muncul gejala hematuria dan nyeri pada pinggang. Tanda-tanda radiologis juga tidak dapat mengkonfirmasi FEB. Urogram intravena (IVP) atau *CT Scan* mungkin menunjukkan lesi pada ureter dan kandung kemih tetapi tidak ada tanda-tanda yang bisa secara meyakinkan menunjuk ke arah diagnosis.⁵ Pemeriksaan endoskopi dengan *cystoureteroscope* dapat membantu mendiagnosis dengan menunjukkan sifat tumor dan tempat Tumor.⁶ Jika ada keraguan tentang diagnosis, biopsi lesi dengan bantuan forsep biopsi atau resectoscope dapat dilakukan.

Penatalaksanaan tumor ini bervariasi, beberapa dekade yang lalu, nefroureterektomi telah dilakukan pada pasien dengan FEP karena ketidakpastian diagnosis dan kurangnya literatur substansial mengenai manajemen FEP.⁷ Masih kurangnya *guideline* konsensus mengenai manajemen optimal tumor ini disebabkan karena kelangkaan kasus FEP. Manajemen saat ini tergantung pada lokasi, ukuran dan keahlian klinis operator. Lesi yang lebih kecil bisa terjadi cukup difulgurasi endoskopi sementara lesi yang lebih besar membutuhkan eksisi bedah formal.⁸ Eksisi telah dilakukan secara konvensional dilakukan dengan teknik terbuka atau laparotomi. Mulai dari eksisi dengan melakukan ureterotomi, eksisi manset ureter yang mengandung pangkal tumor dan diikuti dengan *ureteroureterostomy*.¹¹ Kasus di mana tumor berasal dari simpangan ureteropelvic, terutama jika lesi yang menyebabkan penyempitan persimpangan pada pelvis ginjal juga dapat dikelola oleh modalitas perkutan. Lesi

dari kandung kemih dan uretra dapat dikelola oleh reseksi transurethral. Akhir-akhir ini, eksisi endoskopik telah dianggap sebagai salah satu keberhasilan dalam tatalaksana ini bisa dilakukan oleh avulsion melalui endoskopik dengan bantuan tang genggam dan eksisi dengan bantuan *electrocauter*.¹² Beberapa penulis baru-baru ini merekomendasikan penggunaan laser Holmium untuk eksisi endoskopi dari tumor ini.¹⁰

Polipektomi laser endoskopi masih merupakan terapi pilihan untuk FEP. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pembedahan dengan laser thulium memiliki kemungkinan lebih besar untuk menyebabkan stenosis ureter dan hidronefrosis setelah pembedahan dibandingkan dengan laser holmium, tetapi tingkat kekambuhan dapat diantara dua operasi relatif sama.⁹ Cai *et al*⁸ menyarankan pencitraan lanjutan dengan *computed tomographic intravenous urography* setelah 3 bulan dan ultrasonografi setelah 1 tahun untuk mendeteksi komplikasi pada volume yang besar.⁸

SIMPULAN

Seorang pasien anak dua tahun dengan keluhan tidak dapat buang air kecil. Sebelumnya pasien mengeluh nyeri saat buang air kecil dan juga hematuria. Pada pasien ini telah dilakukan biopsi melalui *cystoscopy* dan dilakukan pemeriksaan patologi anatomi di laboratorium sebagai tindakan untuk memastikan diagnosis. Hasil dari pemeriksaan patologi anatomi dari jaringan yang diambil adalah fibroepitelial polip. FEP merupakan tumor jinak yang bisa muncul disepanjang saluran kemih. Pada pasien ini terdapat polip di vesika urinaria salah satu tempat predileksi dari FEP yang paling jarang. Etio patogenesis dari penyakit ini samapai saat ini belum diketahui dengan pasti. FEP merupakan salah satu faktor resiko terjadinya infeksi saluran kemih. Modalitas terapi saat ini untuk kasus FEP sudah banyak dikembangkan. Dimulai dari eksisi dengan *open cystostomy*, melalui *laparoscopy* atau dengan *cystoscopy*. Tetapi terapi yang banyak dikembangkan adalah tehnik tatalaksana dengan laser endoskopi baik menggunakan laser holmium atau thulium.

Pada pasien ini disarankan untuk dilakukan tatalaksana definitif setelah dilakukan *cystoscopy* biopsi. Gejala tidak dapat buang air kecil yang membuat pasien datan ke rumah sakit dapat hilang setelah reseksi polip. Saat ini modalitas terbaik yang dimiliki adalah ablasia laser dengan menggunakan *cystoscopy*. Pemilihan tindakan tersebut disebabkan karena merupakan tindakan paling tidak invasif untuk pasien ini dan angka kekambuhan yang terjadi pasca tindakan minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lam JS, Bingham JB, Gupta M. Endoscopic treatment of fibroepithelial polyps of the renal pelvis and ureter. *Urology* 2003;62:810-3.
2. Arda MS, İlhan H, Kara T, Arık D, Tokar B. Laparoscopic Approach to a Rare Cause of Ureteropelvic Junction Obstruction in a Child: Ureteral Polyp. *Eur J Pediatr Surg Rep* 2015;3:78-81.
3. Oğuzkurt P, Oz S, Oğuzkurt L, Kayaselçuk F, Tercan F. An unusual cause of complete distal ureteral obstruction: giant fibroepithelial polyp. *J Pediatr Surg* 2004;39:1733-4.
4. Güneş M, Keleş MO, Koca OM, Yılmaz Ö, Kaya C. Bilateral üreter obstrüksiyonunun nadir bir sebebi: Fibroepitelial polip. *Marmara Med J* 2010;23:382-5.
5. Carey RI, Bird VG. Endoscopic management of 10 separate fibroepithelial polyps arising in a single ureter. *Urology* 2006;67:413-5
6. Li R, Lightfoot M, Alsayouf M, Nicolay L, Baldwin D, Chamberli DA. Diagnosis and management of ureteral fibroepithelial polyps in children: A new treatment algorithm. *J Pediatr Urol* 2015;11:22.
7. Kijvikai K, Maynes LJ, Herrell SD. Laparoscopic management of large ureteral fibroepithelial polyp. *Urology* 2007;70:373.
8. Cai Y, Zhang Z, Yue X. Rare giant primary ureteral polyp: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol* 2017;6:327-30.
9. Xia SJ. Two-micron (thulium) laser resection of the prostatic adenoma: a new method for BPH treatment. *Asian J Androl* 2009;11:277-281.
10. Liu C, Liu XJ, Liu D, *et al*. A giant ureteral polyp mimicking as a bladder mass resected ureteroscopically by diode laser: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:14580-3
11. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*. 2010;42:360-363.
12. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, *et al*. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*. 2011;78:82-86.



Case Report

Etiologi dan Patofisiologi Kasus *Intractable Hiccups* pada Pasien Laki-laki 57 Tahun

Desy Iriani, Dwi Antono, Muyassaroh

Divisi Bronkoesofagus / KSM THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.676>

Diajukan: 04 Januari 2019

Diterima: 01 Februari 2019

Afiliasi Penulis:

KSM Ilmu Kesehatan THT–KL
RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:

Desy Iriani
Jln. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah, 50244,
Indonesia

E-mail:

desyirianiht@gmail.com

Latar belakang : *Hiccup* adalah hembusan napas yang mengacu dari suara yang dihasilkan kontraksi diafragma dan otot intercostal secara tidak sadar dan mendadak dilanjutkan dengan kontraksi mendadak dari glotis. *Hiccup* merupakan gejala yang biasa dikenal setiap orang namun tetap merupakan gejala patologis.

Laporan kasus : Dilaporkan laki-laki usia 57 tahun dengan cegukan sejak 1 tahun. Pemeriksaan laringoskopi fleksibel menunjukkan adanya LPR (RFS 15). Pasien didiagnosis LPR dan *intractablehiccup* ec susp gangguan sentral (CNS), diagnosis bandingsikogenik. Pasien diberikan terapi metochlopramid dan chlorpromazine selama 5 hari. Hasil evaluasi pasien mengeluh cegukan tidak berkurang. Pasien lalu diberikan terapi omeprazole 20 mg per 12 jam.

Pembahasan : *Persistent* dan *intractablehiccup* merupakan gejala yang sulit diobati, bila penyebab diketahui maka diobati sesuai penyebabnya, namun bila penyebab tidak diketahui terapi empiris dilakukan untuk menekan GERD sehingga gejala *hiccup* perbaikan. Apabila terapi ini gagal agen farmakologi ditujukan ke reseptor dopaminergik dan GABA-ergik.

Simpulan : Penatalaksanaan *hiccup* perlu diketahui etiologi terutama gangguan LPR, GERD dan CNS hingga perlu penanganan multidisipliner dari bagian THT, interna, neurologi dan psikiatri.

Kata kunci : *hiccup*, singultus, cegukan, *intractable hiccup*, *persistent hiccup*

Etiology and Pathophysiology Intractable Hiccups Case on 57 Years Old Men's

Abstract

Background : Hiccup is a breath that refers to the sound produced by contraction of the diaphragm and unconscious and sudden intercostal muscles followed by a sudden contraction of the glottis. Hiccup is a symptom commonly known but still a pathological symptom.

Case report : We reported to a 57-year-old male with hiccups for 1 year. Flexible laryngoscopy shows the presence of LPR (RFS 15). The patient is diagnosed with LPR and intractable hiccup et causa central disorder (CNS) and psychogenic. Patients were given metochlopramid and chlorpromazine therapy for 5 days. The evaluation results of patients complaining did not improve. The patient then given omeprazole 20 mg per 12 hours.

Discussion : Persistent and intractable hiccup is a difficult symptom to treat, if the cause is known then treated according to the cause, but if the cause is unknown, empirical therapy is carried out to suppress GERD so that symptoms of hiccup are repaired. If this therapy fails the pharmacological agent is directed to dopaminergic and GABA-ergic receptors.

Conclusion : Hiccup management needs to be known for etiology, especially LPR, GERD and CNS disorders, it needs multidisciplinary treatment from ENT, internal, neurology and psychiatry department.

Keywords : hiccup, singultus, intractable hiccup, persistent hiccup

PENDAHULUAN

Singultus (*hiccup*/cegukan) yang berasal dari bahasa latin "*singult*" yang artinya sob (sedu sedan) atau gasp (dengap/hembusan napas), mengacu dari suara yang dihasilkan kontraksi diafragma dan otot intercostal secara tidak sadar dan mendadak dilanjutkan dengan kontraksi mendadak dari glotis. Dokter spesialis yang terlibat dalam penatalaksanaan *hiccup* yaitu ahli otorinolaringologi, gastroenterologi, neurologi, pulmonologi dan psikologi.¹

Dobelle, 1999 melaporkan sebanyak 4000 pasien per tahun yang berobat untuk *hiccup* di RS di Amerika. *Intractable hiccups* terjadi terutama pada laki-laki (82%) dibanding wanita. Angka kejadian *hiccup* biasanya 4–60 kali permenit dengan frekuensi konstan tiap individu. Insidensi dan prevalensi *persistent hiccup* dan *intractable hiccup* pada komunitas belum banyak diteliti.¹ Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk menambah pengetahuan kepada sejawat mengenai patofisiologi dan etiologi *hiccup* sehingga dapat memberikan alternatif penatalaksanaan *hiccup* yang direkomendasikan dari penelitian-penelitian sebelumnya.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki usia 57 tahun datang ke klinik THT RSUP Dr. Kariadi dengan keluhan cegukan sejak 1 tahun SMRS. Keluhan cegukan timbul setiap hari, tidak pernah berhenti. Hanya berhenti bila pasien memaksakan memuntahkan makanan. Pada saat tidur pasien tidak merasakan cegukan, makan maupun minum tidak terganggu, tidak ada nyeri ulu hati, tidak ada batuk mengganggu, tidak serak, tidak sesak. Analisa Reflux Symptom Index (RSI) 12. Pasien mengaku keluhan cegukan tidak berhubungan dengan kondisi stress, kekenyangan maupun hal lain. Pasien merasa keluhan ini sangat mengganggu aktivitas.

Riwayat penyakit dahulu, pasien tidak pernah menderita penyakit serupa sebelumnya, riwayat hipertensi ada, DM tidak ada dan penyakit kronis lain disangkal. Riwayat pengobatan, sebelumnya pasien berobat ke dokter saraf dan penyakit dalam untuk keluhan ini. Pemeriksaan USG abdomen didapatkan *fatty liver*, pasien mendapat terapi UDCA 2 tablet per 12 jam peroral, omeprazole dari bagian interna. Pasien dikonsulkan ke bagian neurologi dan dilakukan pemeriksaan CT scan kepala. Pasien didiagnosis stroke



Gambar 4. Hasil laringoskopi fleksibel

infark, singultus dan polineuropati, mendapat terapi neurotropik, carbamazepine dan alprazolam dari bagian Neurologi. Setelah pemberian obat pasien mengaku tidak ada perubahan sama sekali, hingga pasien tidak kontrol ulang dan berobat ke SpTHT.

Pemeriksaan fisik status generalis dan lokalis telinga dan hidung didapatkan dalam batas normal. Pemeriksaan tenggorok tampak faring hiperemis, granulasi, reflex muntah tidak ada, uvula di tengah, deviasi lidah tidak ada dan gerak bahu normal. Tidak ditemukan defisit neurologis lain. Pemeriksaan laringoskopi fleksibel, ditemukan nasofaring hiperemis, granulasi tonsila lingualis, laring hiperemis, granulasi, edema aritenoid, edema pada plika ventrikularis dan hiposensitif pada epiglottis (reflex batuk tidak ada). Selama pemeriksaan laringoskopi fleksibel tidak tampak gejala *hiccup*, pasien mengaku menginduksi muntah sebelumnya di rumah agar gejala *hiccup* menghilang. Penilaian *reflux finding score* (RFS), edema subglotik 0, obliterasi ventrikuler 2, eritema 4, edema pita suara 2, edema laring difus 2, hipertrofi komisura posterior 3, granulasi 2, thick endolaryngeal mucus 0. (RFS 15). (Gambar 4.)

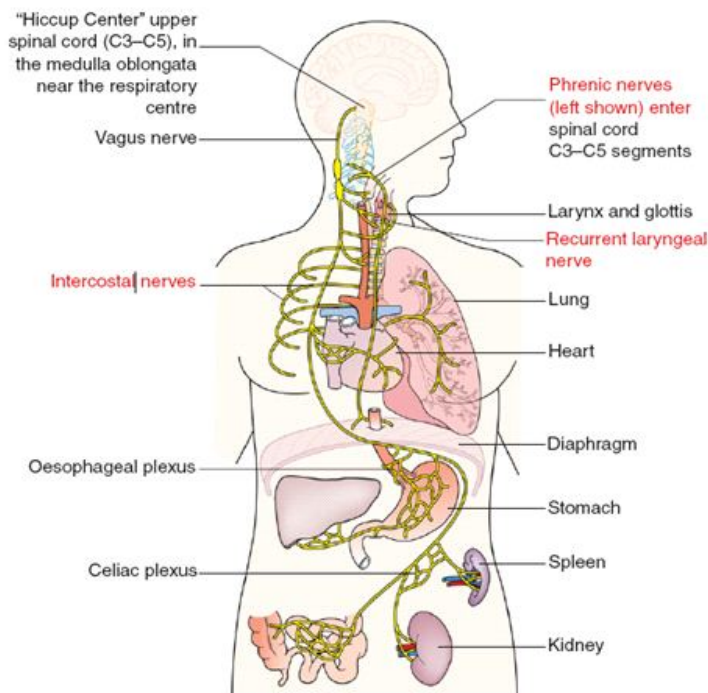
Pasien didiagnosis LPR dan *intractable hiccup* ec susp gangguan sentral (CNS), diagnosis banding psikogenik. Pasien diberikan terapi metochlopramid dan chlorpromazine selama 5 hari. Hasil evaluasi pasien mengeluh menjadi lemas dan sering mengantuk namun cegukan tidak berkurang, bahkan cegukan ada saat makan, sedangkan cegukan saat tidur, tidak ada. Pemberian chlorpromazine dihentikan, pasien diberikan

terapi omeprazole 20 mg per 12 jam selama 2 minggu pasien tidak kembali kontrol dan evaluasi melalui telepon keluhan berkurang.

PEMBAHASAN

Cegukan (*hiccup*) adalah kondisi kontraksi spasmodik diafragma dan otot intrinsik yang berulang dan involunter diikuti dengan penutupan mendadak dari glotis, kondisi ini menghasilkan suara khas yaitu suara "*hiccup*".² *Hiccup* merupakan refleks normal yang berasal dari area vagus. *Hiccup* biasanya tidak berat dan dapat sembuh sendiri, umumnya timbul tanpa alasan tertentu dan hilang dalam beberapa menit. Episode singkat cegukan umumnya terjadi pada orang sehat setelah makan besar, asupan alkohol atau sangat bersemangat tiba-tiba.¹

Hiccup dibagi menjadi 3 kategori, *hiccup* akut, *persistent hiccup* dan *intractable hiccup*. *Hiccup* merupakan keluhan yang jarang, dilaporkan pada penelitian retrospektif di RS Baltimore sejak tahun 1995 hingga 2000 ditemukan 54 pasien dari 100.000 pasien yang berobat jalan (0.00055%), namun gejala *persistent hiccup* atau *intractable hiccup* pada pasien kanker stadium lanjut dilaporkan sebanyak 3,9% hingga 4,5%.² *Hiccup* akut merupakan gejala yang dapat sembuh sendiri, dengan berbagai penyebab, diantaranya distensi gaster, konsumsi alkohol atau minuman bersoda, minuman terlalu panas atau terlalu dingin, ansietas dan stres. *Hiccup* sulit diatasi bila timbul lebih dari 1 bulan.



Gambar 1. Anatomi *hiccup* reflex arc (after Bailey 1943)³

TABEL 1
Karakteristik subjek penelitian

Central nervous system			
Vaskular	Infeksi	Struktural	Lain-lain
Iskemik / hemoragik CVS	Meningitis	Cedera otak	Neuromyelitis optica
	Encephalitis	Tumor intrakranial	Synd. Parkinson Epilepsi, multiple sklerosis
Peripheral nervous sistem (phrenic, vagal dan saraf simpatik)			
Gastrointestinal		Thorasic	
Gastro-esofageal reflux disease	Cardiovascular		Ear, nose and throat
Hiatus hernia	Myocardial ischaemia		Herpes zooster
Kanker esofagus	Pericarditis		Rhinitis
Distensi perut	Thoracic aneurysm		Otitis
Peptic ulcer	Pulmonary		Faringitis
Pancreatitis	Bronkitis		Benda asing hidung/telinga
Abses abdomen	Pneumonia		
Tumor abdomen	Asma		
Bowel obstruction	Tuberkulosis		
Penyebab lain			
Toksik metabolik	Farmakologi	Pembedahan	Psikosomatik
Hiponatremi	Steroid	Intubasi faringeal	Ansietas
Hipokalemi	Dopamin agonis	Agen anestesi	Excitement
Hipokalsemi	Kemoterapi (agen platinum)	Pembedahan thorax dan abdomen atas	Stress
Hipokapnia	Benzodiazepin	Endoskopi	Ketakutan
Gangguan ginjal	Opioid	Pemasangan CVC	
DM	Barbiturat		
Alkohol	Antibiotik (makrolid)		

Persistent hiccup terbatas pada kondisi rutin seperti makan, tidur, berkerja dan aktivitas sehari-hari sehingga dapat menyebabkan ansietas depresi, dehidrasi, aspirasi, kesulitan bicara dan mudah lelah. Kejadian *hiccup* berkisar 20–60 kali per menit. *Persistent hiccup* dapat berhubungan dengan penyakit patologi yang mendasari, anatomi maupun proses penyakit organik, lebih dari 100 penyebab *hiccup* yang transien maupun persisten telah didokumentasi, terutama disebabkan karena masalah gastrointestinal. Namun kebanyakan pasien tidak berobat/konsultasi untuk keluhannya. *Intractable hiccups* yang berlangsung lebih dari 1 bulan biasanya merupakan indikasi serius dari suatu penyakit organik.¹

Persistent hiccup dan *intractable hiccup* relatif jarang terjadi namun dapat menyebabkan efek serius yang

menurunkan kualitas hidup. *Hiccup* yang tidak diobati dapat menyebabkan ketidaknyamanan yang berakibat depresi, ansietas, kurangnya kekuatan fisik, kurang konsentrasi, gangguan tidur dan makan. Dehidrasi dan kehilangan berat badan juga dapat terjadi akibat intoleransi terhadap makanan dan minuman. Pada pasien pasca pembedahan thorax dan abdomen, *hiccup* dapat menyebabkan *wound dehiscence*, pernah juga dilaporkan menyebabkan ventrikular disritmi.^{1,2} Kasus pasien ini termasuk *intractable hiccup*, namun dari anamnesis dan pemeriksaan fisik etiologi *hiccup* belum jelas. Berdasarkan anamnesis RSI=12 (<13) dan dari laringoskopi fleksibel RFS= 15 (>7), sehingga pasien juga didiagnosis LPR. Iritasi daerah orofaring hingga laring diduga karena kebiasaan pasien sering menginduksi

TABEL 2
Terapi fisik *hiccup*

Stimulasi nasofaring	Stimulasi vagal	Manuver respiratori
Aplikasi cuka pada intranasal	Kompres dingin pada wajah	Menahan napas (inspirasi, ekspirasi)
Inhalasi “smelling salts” atau stimulan/iritan (amonia, ether)	Masase karotis	<i>Re-breathing</i> (hiperkania)
Stimulasi orofaring (air es)	Induced fright	Manuver valsava
	Induced vomiting	CPAP-respirasi

Manuver ini hanya efektif untuk serangan akut, tidak untuk persistent/*intractable hiccup*.
None have been subjected to clinical trials (level of evidence IV, grade of recommendation C).

muntah dengan batang tanaman.

Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi *hiccup* berhubungan dengan lesi pada reflex arc yang ditunjukkan pada gambar 1. Reflex arc terdiri dari tiga komponen, yang pertama jalur aferen termasuk nervus vagus, nervus phrenic dan serat nervus simpatik (*thorasic outflow* T6-T12), ke sinyal sensori somatik dan visceral.^{3,4} Aferen utama yaitu perut, esofagus dan faring, namun peritoneum, kulit, pleura dan organ lain yang jauh dapat juga menyebabkan *hiccup* jalur sekunder. Aferen esensial yaitu otot inspirator dan faringolaring.⁵ Komponen kedua yaitu sentral area CNS yang menyebabkan *hiccup* yaitu *spinal cord* atas (C3–C5), batang otak di medula oblongata dekat pusat respiratori, formasi retikular dan hipotalamus. Neurotransmitter dopaminergic dan gamma amino butyric acid (GAMA-ergic) dapat memodulasi mekanisme sentral ini. Ketiga, respon eferen yang berjalan sepanjang serat motorik nervus phrenic ke diafragma. Aktivasi dari nervus assessorius ini memicu kontraksi muskulus intercostal yang dilanjutkan dengan penutupan glotis oleh cabang laringeal rekuren dari nervus vagus. Eferen terdiri dari nervus laringeal, musculus intercostal dan cabang cervical C5 sampai C7.^{3,4} (Gambar 1)

Etiologi

Proses yang mempengaruhi komponen aferen, sentral atau eferen dapat menimbulkan reflex arc. dapat memicu *hiccup*. Distensi gaster karena makan besar atau minuman bersoda merupakan penyebab terumum dari *hiccup*. Reflex arc. juga dapat terpicu oleh makan pedas, alkohol, rokok dan iritan lain ke saluran gastrointestinal maupun pulmonary. *Hiccup* juga dapat terpicu oleh bersemangat yang berlebihan, ansietas terutama bila disertai dengan *over-breathing* atau menelan udara (*aerophagia*). Etiologi *persistent hiccup* dan *intractable hiccup* telah banyak digambarkan (lebih dari 100 penyebab), dibagi menjadi lesi di CNS (*Central Nervous System*) seperti tumor otak dan cedera intrakranial, iritasi diafragma, iritasi nervus vagus, *drug-induced*, metabolik, pembedahan, infeksi,

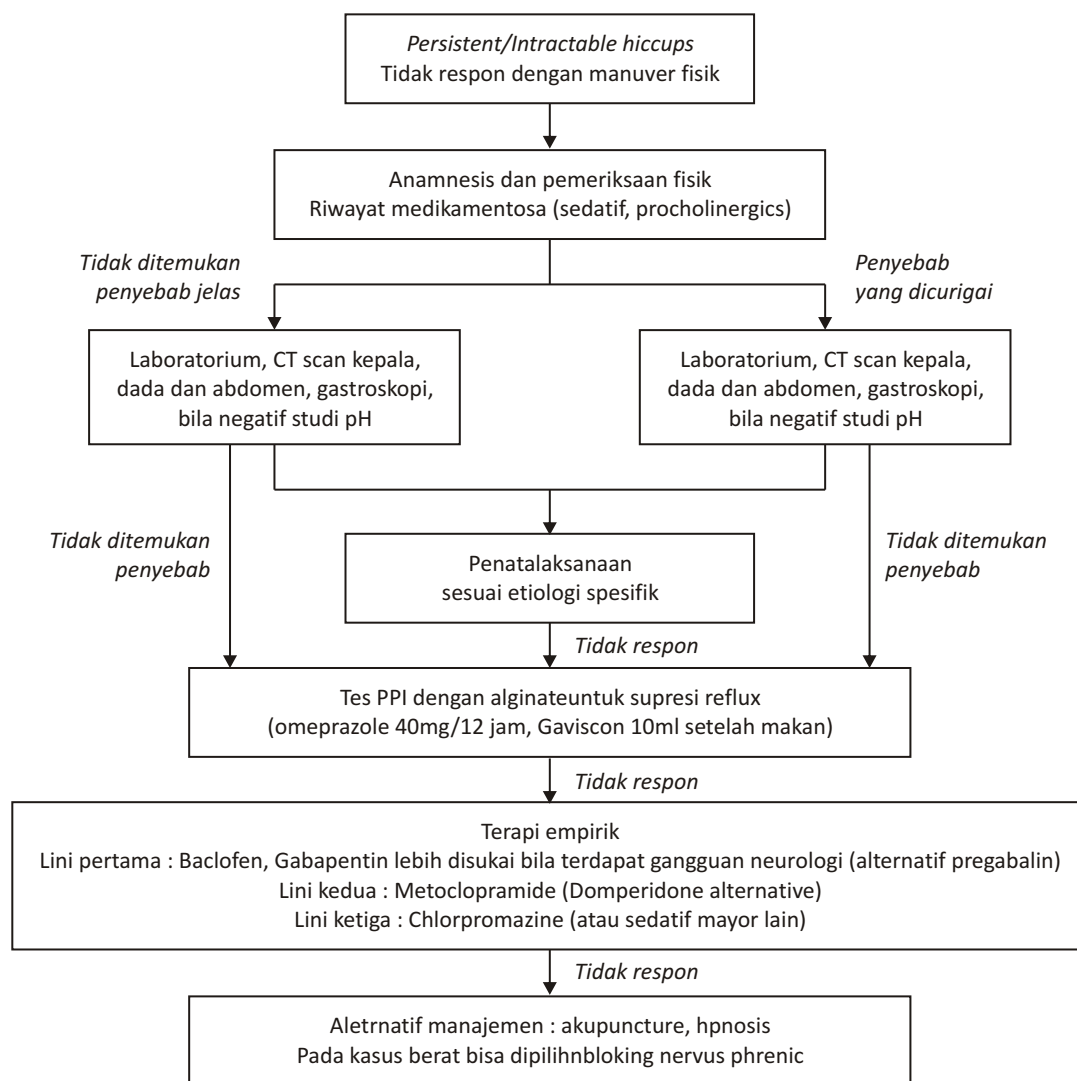
psikogenik, medikasi dan idiopatik.²⁻⁴

Etiologi perifer didominasi oleh gangguan gastrointestinal, rangsangan gastrointestinal dapat menyebabkan eksitasi refleks saraf untuk *hiccup*. Reseptor di esofagus yang tereksitasi mengirimkan impuls melalui nervus vagus ke CNS, sehingga menghasilkan eksitasi dari motor neuron respirator dan *hiccup*.⁶ Refluks esofagus sering menyebabkan *persistent hiccup*, namun reflux juga dapat merupakan efek dari *hiccup*. Manometri dan pH-impedance menunjukkan *hiccup* dapat menghambat motilitas esofagus normal, menurunkan tekanan sphincter esofagus bawah dan mengubah anatomi normal dari *junction* esofago-gaster yang akhirnya menyebabkan GERD (gastro esofageal reflux).

Gangguan hidung, faring dan laring termasuk adanya benda asing pada canalis auditorius eksterna (CAE) juga dapat menyebabkan *persistent hiccup*. Nardone 2016 melaporkan satu kasus *persistent hiccup* pada pasien KNF (kanker nasofaring) yang mendapat kemoradiasi dan menyimpulkan inflamasi medular karena radiasi dan pemberian steroid dosis tinggi (terutama dexametason) dapat menginduksi *hiccup*.^{7,8} Gejala *hiccup* jarang berdiri sendiri tanpa gejala neurologi lain. Penyebab lain yaitu gangguan elektrolit, uremia, hiperglikemia dan obat-obatan (seperti benzodiazepin, opiat dan steroid). Penyebab psikogenik seperti gangguan ansietas, stress akut atau bersemangat yang berlebihan tidak boleh diabaikan, tetapi pada *persistent hiccup* yang berlangsung terus saat tidur, diagnosis ini dieksklusi.³ (Tabel 1.) Pasien pada di kasus ini, mengaku tidak mengalami cegukan saat tidur dan mengaku makan minum tidak terganggu. Etiologi *hiccup* yang diketahui sangat banyak, namun esofagitis karena GERD merupakan penyebab penting.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan *hiccup* disesuaikan dengan penyakit yang mendasari, bila tidak ada patologi spesifik yang



Gambar 2. Algoritme penatalaksanaan :
investigasi klinik dan manajemen penatalaksanaan *persistent* dan *intractable hiccups*

teridentifikasi atau tidak ada terapi definitif yang mungkin, maka dilakukan terapi fisik non farmakologi (Tabel 2) dan terapi farmakologi. *Hiccup* akut biasanya dapat perbaikan dengan manuver fisik, prinsipnya yaitu memutus atau menekan refleksi arc dengan cara menahan napas, manuver valsava atau *re-breathing* di dalam *paper bag*. Penelitian menunjukkan frekuensi *hiccup* menurun bila pCO₂ meningkat. Cara lain yaitu stimulasi dari hidung, telinga dan tenggorok (misalnya dengan minuman dingin), tekanan pada bola mata, masase karotis atau menginduksi muntah oleh diri sendiri, mengangkat kaki hingga dada (seperti *rolling into a ball*). Rekomendasi manuver tersebut harus dilakukan hati-hati dan diseleksi sesuai kondisi pasien.³ Pasien pada kasus ini sering menginduksi muntah dengan batang tanaman untuk menghilangkan cegukannya.

Penatalaksanaan secara farmakologi

menggunakan obat-obatan yaitu chlorpromazine, metoclopramide, sodium valproate, haloperidol, amitriptyline, carbamazepine, magnesium sulphate, baclofen, gabapentin, peppermint water, simeticone, benzodiazepines and nifedipine.^{2,3} Obat yang dikenal oleh FDA untuk keluhan cegukan yaitu chlorpromazine, antagonis hipotalamic dopaminergik meskipun toleransi rendah pada pasien yang baru saja mengalami stroke infark. Efek samping obat ini yaitu sedasi dan diskinesis pada pemberian jangka panjang. Dosis yang direkomendasikan yaitu 35 mg setiap 8 jam selama 4 minggu.⁹

Metoclopramide merupakan bentuk benzamide yang mempunyai struktur kimia yang serupa dengan agen neuroleptik, namun mempunyai efek sedasi rendah dan mempunyai efek penting pada reseptor dopamin (D₃ antagonis) dan serotinerjik (5-HT₄ agonis) dengan

efek antiemesis sentral dan prokinetik perifer sehingga memicu pengosongan gaster dan mereduksi distensi gaster dan GERD. Terapi inisial dosis 10mg setiap 8 jam untuk 10–20 hari. Terdapat risiko efek ekstrapiramidal namun tidak sebanyak obat neuroleptik lain (haloperidol, olanzipine).^{3,9,10} Baclofen merupakan agonis GABA-B dengan pre-sinaptik, mempunyai efek menghambat motor neuron yang digunakan untuk mereduksi kontraksi spastik dari otot skeletal pada kondisi neurologikal. Baclofen juga mempunyai efek sentral dan perifer pada eferen nervus vagal yang menghambat relaksasi transien dari sphincter esofagus bawah dan diafragma dan juga berefek pada junction esofago-gaster yang menekan reflux setelah makan. Pasien *hiccup* yang berhubungan dengan patologi CNS diberikan gabapentin yang merupakan penghambat neurotransmitter GABA yang digunakan untuk terapi epilepsi.³ Pendekatan alternatif seperti hipnosis dan akupunktur juga dapat digunakan pada *persistent* dan *intractable hiccup*. (Moretto 2013, Cochrane review meta-analisa)

Penelitian

Penelitian retrospektif Callejo et al, 2016 yang dilakukan pada 37 pasien dengan 23 pasien (62%) *persistent hiccup*, ditemukan etiologi potensial yang diobservasi pada 24 kasus yaitu gangguan esofageal terutama gastroesophageal reflux terdeteksi 14 kasus dan kasus onkologi konkomitant ditemukan pada 8 pasien. Tiga kasus memerlukan pembedahan, strategi penatalaksanaan pada 18 pasien dengan metoclopramide, 17 pasien dengan chlorpromazine dan 13 pasien dengan baclofen, sementara carbamazepine atau haloperidol sedikit digunakan. Stimulasi nervus phrenicus dilakukan pada 6 pasien. *Hiccup* menghilang pada 32 kasus, terdapat 22 kasus yang dapat terus dievaluasi, 5 pasien rekuren dan 11 pasien meninggal. Terapi yang paling sering digunakan yaitu kombinasi metochlopramid 10mg tiap 8 jam dengan chlorpromazine 35mg tiap 12 jam selama 45 hari dengan efek samping nyeri kepala (13,5%), pusing (10,8%), retensi urin, mual, hipotensi dan mulut kering (5,4%).⁹

Guelaud 1995, melakukan penelitian serial kasus besar pada pasien *persistent hiccup* lebih dari 1 tahun. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien dengan gangguan gastro-esofageal (55 pasien), yang mendapat terapi cisapride dan omeprazole sebanyak 35 pasien respon terhadap terapi. Kelompok kedua yaitu pasien tanpa gangguan gastro-esofageal (20 pasien) yang mendapat baclofen (dosis 15–75mg/hari). Dua puluh pasien yang tidak perbaikan dengan cisapride dan omeprazole juga diberikan baclofen, dari 37 pasien tersebut 18 pasien sembuh, 10 pasien keluhannya berkurang dan sisanya tidak terevaluasi.²

SIMPULAN

Hiccup merupakan gejala yang biasa dikenal setiap orang namun tetap merupakan gejala patologis. *Hiccup* akut umum terjadi, dapat sembuh sendiri dalam beberapa menit dengan manuver fisik sederhana. *Persistent* dan *intractable hiccup* merupakan gejala yang sulit diobati, bila penyebab diketahui maka diobati sesuai penyebabnya, namun bila penyebab tidak diketahui terapi empiris dilakukan untuk menekan GERD sehingga gejala *hiccup* perbaikan. Apabila terapi ini gagal agen farmakologi ditujukan ke reseptor dopaminergik dan GABA-ergik. Gabapentin cukup aman dan efektif dalam penggunaan jangka panjang terutama pada kondisi gangguan CNS. Penggunaan obat-obatan tertentu (phenothiazides, metochlopramid, chlorpromazine dan agen neuroleptik lain) jangka panjang harus mempertimbangkan efek neurologi maupun efek lain.

Pasien pada kasus ini didiagnosis esofagitis, LPR dan *intractable hiccup* ec susp gangguan sentral (CNS), diagnosis banding psikogenik. *Intractable hiccup* pada pasien ini sulit diasesmen dan tidak respon terhadap beberapa terapi farmakologik yang telah diberikan. Masih diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mencari etiologi terutama gangguan CNS, konsul ke bagian psikiatri, edukasi dan motivasi kepada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nausheen F, Mohsin H, Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. Springer Plus. 2016;5:1–7.
2. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. The Cochrane Library. 2013(1):1–19.
3. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015;42:1037–50.
4. Rizzo C, Vitale C, Montagnini M. Management of intractable hiccups: An illustrative case and review. American Journal of Hospice & Palliative Medicine. 2014;31(2):220–4.
5. J C. Chronic hiccup In: A B, editor. Orphanet Encyclopedia. France 2004. p.1–2.
6. Koçkar C, İşler M, Cüre E, Şenol A, Baştürk A. Hiccup due to gastroesophageal reflux disease. European Journal of General Medicine. 2009;6(4):262–4.
7. Nardone V, Vinciguerra C, Tini P, Rocchi R, Pirtoli L. Persistent hiccup after chemo-radiotherapy in nasopharyngeal cancer: an atypical side effect? Acta Neurol Belg. 2016:1–3.
8. Lee GW, Oh SY, Kang MH, Kang JH, Park SH, Hwang IG, et al. Treatment of dexamethasone-induced hiccup in chemotherapy patients by methylprednisolone rotation. The Oncologist Express. 2013;18:1229–34.
9. Callejoa FJG, Martíneza JR, Carbonella TP, Gandíab RM, Beneytoae MPM, Piedrahita IR. Hiccups. Attitude in otorhinolaryngology towards consulting patients. A diagnostic and therapeutic approach. Acta Otorrinolaringol Esp 2016:1–8.
10. Wang TG, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: A multi-center, randomized, controlled pilot study. Intern Med J 2014;44:1205–9.



Case Report

Butterfly Glioblastoma pada Laki-Laki Usia 24 Tahun

Dewa Kartika, Nurdopo Baskoro

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.v8i3.678>

Diajukan: 04 Januari 2019
Diterima: 05 Maret 2019

Afiliasi Penulis:
Departemen Radiologi,
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:
Dewa Kartika
Jalan Prof. H. Soedarto, S.H Tembalang,
Semarang 50275, Indonesia

E-mail:
dewa.dk.kartika@gmail.com

Latar belakang : *Butterfly Glioma* adalah *high grade astrocytoma*, biasanya glioblastoma (*WHO grade IV*), yang melintasi garis tengah melalui *corpus callosum*. *Komissura white matter* lainnya kadang juga terlibat. Istilah kupu-kupu mengacu pada ekstensi yang melewati garis tengah seperti sayap. *Butterfly Glioma* paling sering terjadi di lobus frontal, melintasi garis tengah melalui *genu corpus callosum*, namun *butterfly glioma posterior* kadang juga ditemui.

Laporan kasus : Seorang pasien laki-laki usia 24 tahun dengan keluhan utama 9 bulan, yang lalu. Penglihatan kabur, konsentrasi menurun. Kejang (-). Kemudian 3 bulan yang lalu mata tidak bisa melihat. Dan 1 bulan yang lalu tubuh lemas susah digerakkan. Pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan *Pylocytic Astrocytoma*. Pemeriksaan CT scan kepala menunjukkan Massa solid inhomogen intraxial (ukuran \pm AP 7,6 x 8,9 x CC 6,2 cm) disertai kalsifikasi di dalamnya pada corpus callosum yang tampak cross mid line (sisi kiri lebih dominan) membentuk gambaran *butterfly sign* dengan perifocal edema \rightarrow curiga gambaran glioblastoma multiformis.

Pembahasan : Hasil pemeriksaan anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien ini menunjukkan kecurigaan adanya SOL. Pemeriksaan CT scan kepala menunjukkan Massa solid inhomogen intraxial disertai kalsifikasi di dalamnya pada *corpus callosum* yang tampak *cross mid line* (sisi kiri lebih dominan) membentuk gambaran *butterfly sign* dengan perifocal edema \rightarrow curiga gambaran glioblastoma multiformis. Dari PA didapatkan hasil *Pilocytic astrocytoma*. Sedangkan gambaran radiologi *Pilocytic astrocytoma* berupa lesi kistik dengan nodul mural yang *enhanced*. Kasus ini secara radiologis lebih mengarah ke *Butterfly Glioblastoma* dengan adanya lesi yang melewati garis tengah, serta ada komponen nekrotik dan perdarahan. Modalitas imejing pilihan yang dapat dilakukan pada kasus *Butterfly Glioblastoma* adalah CT scan dan MRI.

Simpulan : Kasus ini secara radiologis lebih mengarah ke *Butterfly Glioblastoma* dengan adanya lesi yang melewati garis tengah, serta ada komponen nekrotik dan perdarahan. Dan pemeriksaan radiologis yang dapat digunakan pada *Butterfly Glioblastoma* adalah CT scan dan MRI.

Kata kunci : *Butterfly Glioblastoma*, CT

Butterfly glioblastoma in 24-year-old men

Abstract

Introduction : Butterfly Glioma is a high grade astrocytoma, usually glioblastoma (WHO grade IV), which crosses midline through the corpus callosum. Other white matter commissions are sometimes involved. The term butterfly refers to an extension through midline like a wing. Butterfly Glioma is most common in frontal lobe, crossing midline through genu of corpus callosum. Posterior butterfly glioma is sometimes arise.

Case report : A 24-year-old male patient complaints blurred vision to blindness, decreased concentration, limb weakness since 9 months ago. No seizure. Biopsy showed Pilocytic Astrocytoma. Head CT scan shows intra-axial heterogenous solid mass (size \pm AP 7.6 x 8.9 x CC 6.2 cm) and intra tumora lcalcification in corpus callosum and perifocal edema which crosses mid line (left side is more dominant) forming a butterfly sign in high suspicion of glioblastoma multiforme.

Discussion: The results of the history examination and physical examination of these patients showed suspicion of SOL. Head CT scan shows intraxial inhomogeneous solid mass with calcification in it in the corpus callosum which appears cross mid line (left side is more dominant) forming a butterfly sign with perifocal edema gambaran suspicious features of glioblastoma multiformis. From PA, the results of Pilocytic astrocytoma were obtained. While the radiology of Pilocytic astrocytoma is a cystic lesion with enhanced mural nodules. This case radiologically leads to Butterfly Glioblastoma with lesions that pass through the midline, and there are necrotic and bleeding components. The modalities of choice imaging that can be done in the Butterfly Glioblastoma case are CT scans and MRI.

Conclusion : This case radiologically leads to Butterfly Glioblastoma with the presence of lesions that pass through the midline, and there are necrotic and bleeding components. CT scan and MRI can be helpful in diagnosing Butterfly Glioblastoma

Keywords : Butterfly Glioblastoma, CT Scan, cross mid line

PENDAHULUAN

Butterfly Glioma adalah *high grade astrocytoma*, biasanya glioblastoma (*WHO grade IV*), yang melintasi garis tengah melalui corpus callosum. Komissura white matter lainnya kadang juga terlibat. Istilah kupu-kupu mengacu pada ekstensi yang melewati garis tengah seperti sayap.¹ Butterfly Glioma paling sering terjadi di lobus frontal, melintasi garis tengah melalui genu corpus callosum, namun butterfly glioma posterior kadang juga ditemui.²

Glioblastoma adalah neoplasma otak primer, yang terdiri dari sekelompok tumor yang secara genetis dan fenotip heterogen.¹ Sembilan puluh persen kasus glioblastoma multiforme berkembang de novo (glioblastoma primer) dari sel glial normal dengan multistep tumorigenesis. 10% sisa glioma adalah kasus neoplasma sekunder, berkembang melalui perkembangan dari tumor derajat rendah (astrocytoma difus atau anaplastik) yang memakan waktu sekitar 4-5 tahun.⁴ Glioma sekunder didiagnosis sebagian besar pada orang dengan usia rata-rata 39 tahun, tumbuh lebih lambat dan memiliki prognosis yang lebih baik.

Data epidemiologis menunjukkan bahwa jumlah kasus glioblastoma yang tercatat di Eropa dan Amerika Utara adalah 2-3 per 100.000 orang dewasa setiap tahun,⁹ dan tingkat kejadian pada pria dibandingkan dengan wanita berada pada tingkat 1,26 : 1.⁶ Kasus glioblastoma pada anak-anak dan neonatus juga dilaporkan. Diperkirakan bahwa insiden tumor ini adalah 1,1-3,6 per 100.000 bayi,¹² dengan proporsi 3,3 anak laki-laki dengan glioblastoma untuk satu anak perempuan.

Etiologi glioblastoma sampai saat ini masih tetap belum diketahui pada banyak kasus. Familial Glioma

memenuhi sekitar 5% dari glioma ganas, dan kurang dari 1% glioma berhubungan dengan sindrom genetic seperti neurofibromatosis, Sindrom Turcot, atau sindrom Li-Fraumeni.

Modalitas pencitraan pilihan yang sering digunakan adalah CT Scan dan MRI.

LAPORAN KASUS

Identitas

Nama : Tn. C
No. RM : C658231
Umur : 24 tahun
Jenis kelamin : Laki-laki
Pekerjaan : Mahasiswa
Alamat : Semarang

Keluhan utama

Nyeri kepala

Riwayat penyakit sekarang

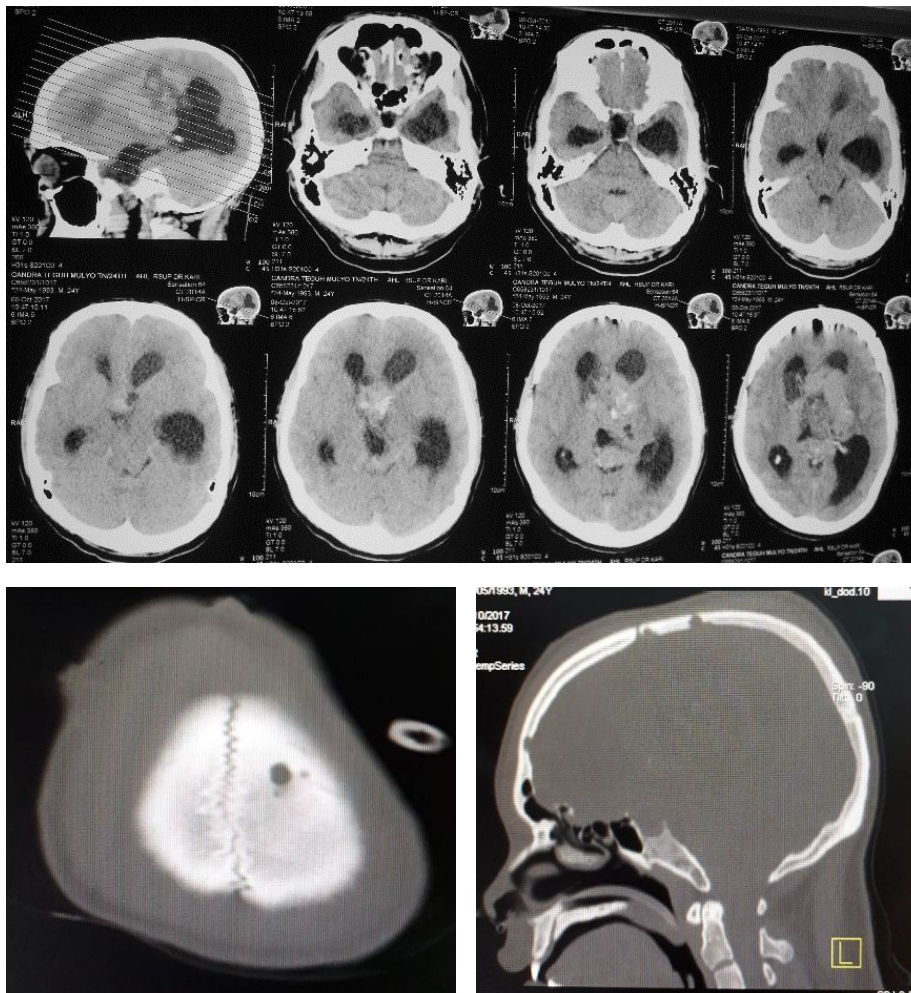
Pasien mengeluh nyeri kepala persisten mulai sekitar 9 bulan, yang lalu. Penglihatan kabur, konsentrasi menurun. Kejang(-). Kemudian 3 bulan yang lalu mata tidak bisa melihat. Dan 1 bulan yang lalu tubuh lemas susah digerakkan

Riwayat penyakit dahulu

Pasien belum pernah sakit seperti ini sebelumnya

Pemeriksaan fisik

Keadaan umum : Tampak lemah, compos mentis
Tanda vital



Gambar 1. MSCT kepala dengan kontras (8/102017)

Tekanan darah : 130/80 mmHg
 Nadi : 84 kali/menit
 Respiratory rate : 20 kali/menit
 Suhu : 36,5°C

Kepala : Pupil isokor, reflek cahaya kanan kiri menurun, visus keduanya 0
 Leher : Kaku kuduk (-)
 Thoraks : Dalam batas normal
 Abdomen : Supel, nyeri tekan (-)
 Ekstremitas : Atas: 3/3
 Bawah: 3/3

Pemeriksaan laboratorium

Hb : 14,5 g/dL (13-16 g/dL)
 Ht : 32,3 % (40-54 %)
 Eritrosit : 4,86 x 10⁶ /μL (4,4-5,9 x 10⁶ /μL)
 Leukosit : 21.2 x 10³ /μL (3,8-10,6 x 10³ /μL)
 GDS : 107 mg/dL (80-160 mg/dL)

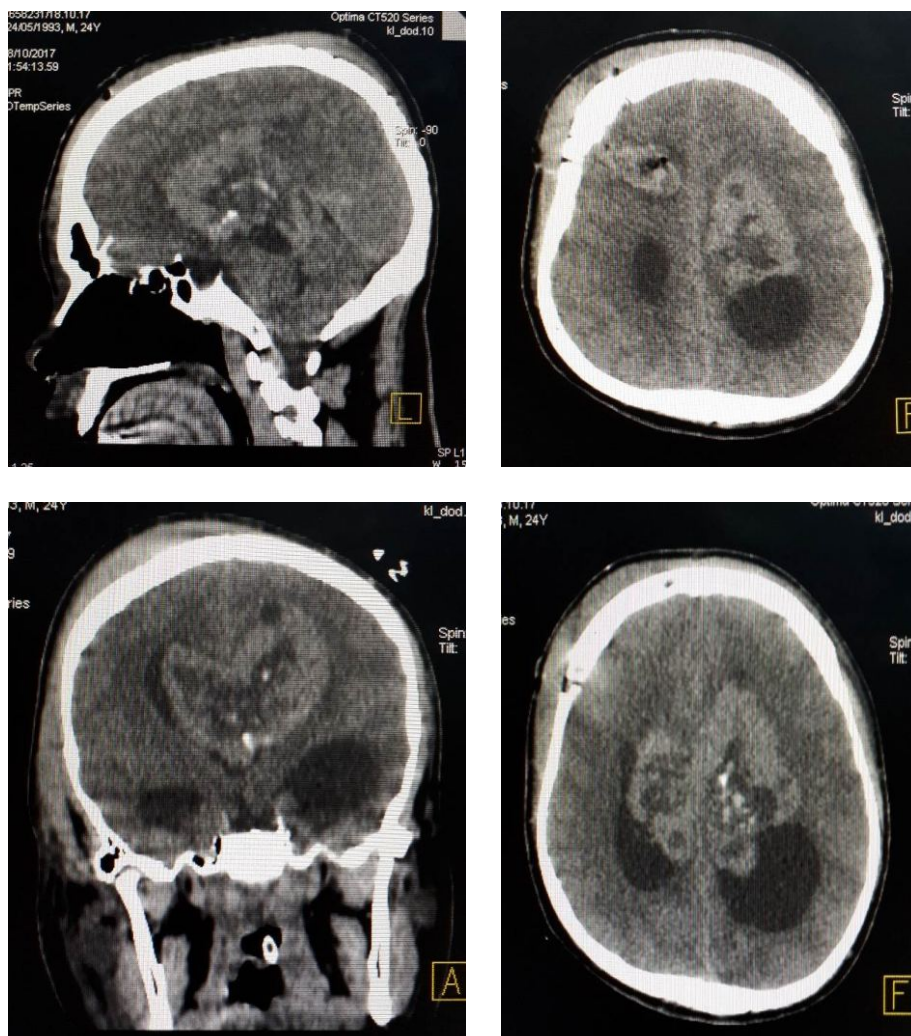
Hasil Patologi Anatomi : Pylocytic Astrocytoma (WHO grade II)

Pemeriksaan MSCT kepala dengan kontras (8/102017) (Gambar 1)

- Tampak lesi isohipodens (CT Number 12-41 HU) disertai kalsifikasi di dalamnya pada corpus collosum yang *cross midline* (dominan sisi kiri) yang membentuk gambaran *butterfly sign* (ukuran AP 7,6 cm x LL 8,9 x CC 6,2 cm) disertai perifocal edema. Paska injeksi kontras tampak *enhacement* inhomogen (CT Number 27-70 HU)
- Sulcus kortikalis dan fissure sylvii kanan kiri tampak menyempit
- Ventrikel lateral kanan kiri, III, dan IV tampak melebar
- Sisterna perimesencephalic tampak menyempit
- Multipel lesi litik pada os frontoparietal kanan kiri

Kesan:

- Massa solid inhomogen intraxial (ukuran ± AP 7,6 x 8,9 x CC 6,2 cm) disertai kalsifikasi di dalamnya pada corpus callosum yang tampak *cross midline* (sisi kiri lebih dominan) membentuk gambaran *butterfly sign* dengan perifocal edema → gambaran butterfly sign



Gambar 2. MSCT kepala tanpa kontras 16/10/2017

dengan perifocal edema → curiga gambaran glioblastoma multiformis (butterfly glioblastoma multiformis)

- Tampak tanda-tanda peningkatan tekanan intracranial
- Multiformis lesi litik pada os frontoparietal kanan kiri cenderung bone metastasis

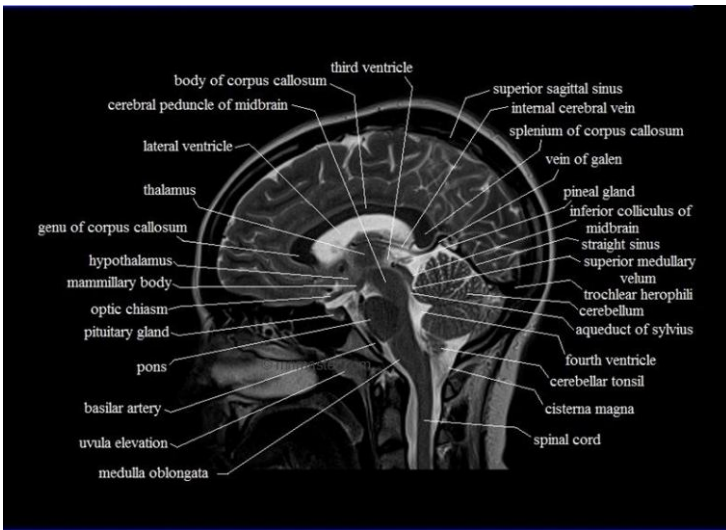
Kemudian pasien dilakukan craniotomi biopsi tanggal 16.10.2017

Pemeriksaan MSCT kepala tanpa kontras 16/10/2017 dibandingkan dengan foto tanggal 8/10/2017 (post craniotomi) (Gambar 2)

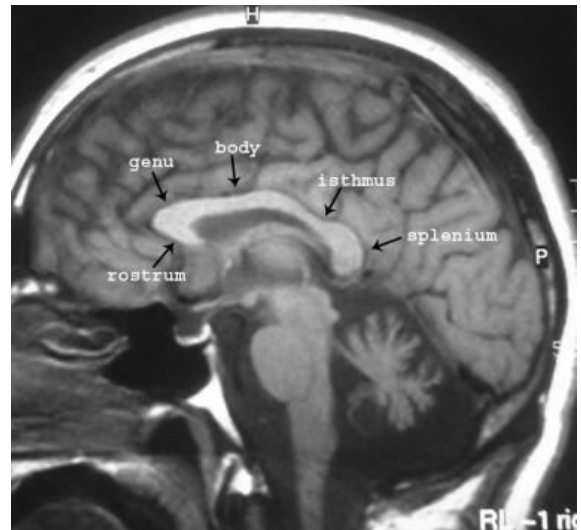
- Masih tampak lesi isohipodens (CT Number 15–49 HU) bentuk lobulated batas sebagian tak tegas tepi sebagian ireguler disertai kalsifikasi dalamnya pada intraventrikuler meluas ke aquaduktus sylvii dan ke intraventrikular lateral kanan kiri (sisi kiri lebih

dominan) ukuran relatif sama dibandingkan sebelumnya (dominan sisi kiri) (ukuran saat ini ± AP 7,7 cm x LL 8,9 x CC 6,2 cm, ukuran sebelumnya ± AP 7,6 cm x LL 8,9 x CC 6,2 cm) membentuk gambaran butterfly sign yang mengobstruksi ventrikel lateral kanan kiri dan III.

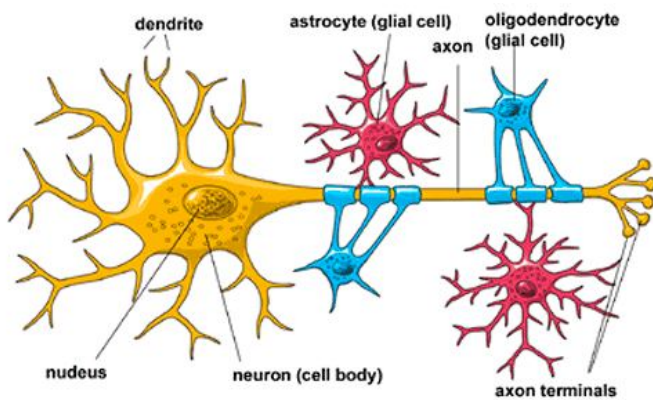
- Tampak pula lesi hiperdens (CT Number 50–70 HU, volume ± 7,91 ml) disertai perifocal edema dan lesi hipodens (CT Number - 578 HU) pada lobus frontal kanan
- Sulcus kortikalis dan fissure sylvii kanan kiri tampak menyempit
- Ventrikel lateral kanan kiri, III, dan IV tampak melebar
- Sisterna perimesencephalic tampak menyempit
- Multipel lesi litik pada os frontoparietal kanan kiri
- Tampak defek pada os frontal dan os parietal kanan (post operasi)



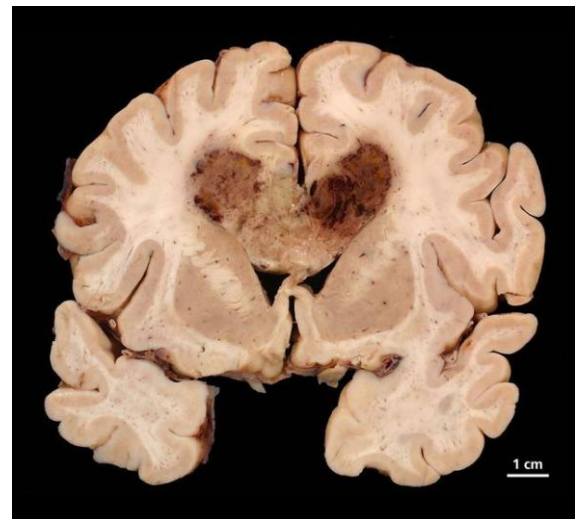
Gambar 3. Anatomi brain MRI



Gambar 4. Corpus callosum



Gambar 5. Sel glia



Gambar 6. Perdarahan dan nekrosis pada massa cross corpus callosum adalah tanda klasik untuk glioblastoma –butterfly glioma⁷

Kesan:

- Massa solid inhomogen bentuk lobulated disertai kalsifikasi dalamnya pada intraventrikuler meluas ke aquaduktus sylvii dan ke intraventrikular lateral kanan kiri (sisi kiri lebih dominan) ukuran relatif sama dibandingkan sebelumnya (dominan sisi kiri) (ukuran saat ini ± AP 7,7 cm x LL 8,9 x CC 6,2 cm) membentuk gambaran *butterfly sign* yang mengobstruksi ventrikel lateral kanan kiri dan III.
- *Intracerebral Haemorrhage* (volume ± 7,91 ml) disertai perifocal edema dan pneumocephalic pada lobus frontal kanan
- Tampak tanda-tanda peningkatan tekanan intracranial.

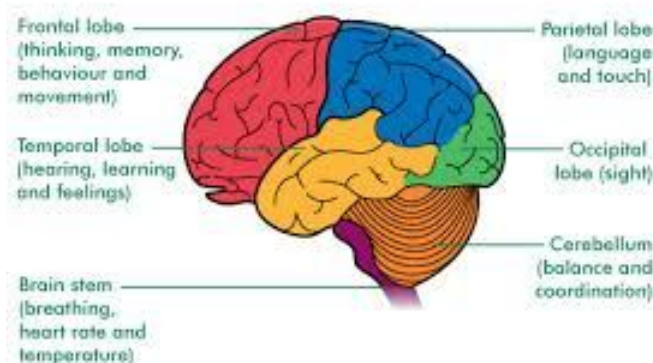
PEMBAHASAN

Butterfly Glioma

Butterfly Glioma adalah *high grade* astrocytoma, biasanya glioblastoma (WHO grade IV), yang melintasi garis tengah melalui corpus callosum. Kommissura *white matter* lainnya kadang juga terlibat. Istilah kupu-kupu mengacu pada ekstensi yang melewati garis tengah seperti sayap.¹

Butterfly Glioma paling sering terjadi di lobus frontal, melintasi garis tengah melalui genu corpus callosum, namun butterfly glioma posterior kadang juga ditemui.²

Glioblastoma adalah tumor otak yang ditemukan paling ganas yang berasal dari sel glia. Sel glia adalah sel pendukung yang utama dalam sistem saraf pusat. Sel glia



Gambar 7. Area otak dan fungsinya



Gambar 8. Butterfly glioblastoma Lesi bentuk irreguler dengan area nekrotik yang meluas melewati commisura anterior lobus frontal yang paska injeksi kontras tampak rim enhancing⁷

atau neuroglia memang berfungsi melekatkan CNS menjadi satu bagian yang utuh. Sel glia juga mengontrol persediaan substansi kimia yang diperlukan neuron untuk berkomunikasi dengan neuron lain, melindungi neuron yang satu dari pengaruh neuron yang lain sehingga pesan yang disampaikan antara neuron yang satu dengan yang lain tidak campuraduk, serta berfungsi memusnahkan dan melepaskan sel-sel saraf yang mati.

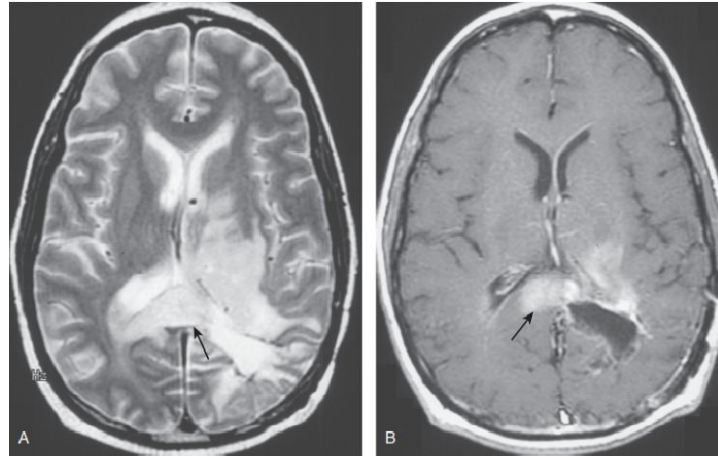
Glioblastoma adalah jenis kanker agresif yang dapat terjadi di otak atau sumsum tulang belakang. Dari perkiraan 17.000 tumor otak primer terdiagnosis di Amerika Serikat setiap tahunnya sekitar 60% adalah glioma. Glioma merupakan kelompok heterogen neoplasma yang berbeda dari kelompok lain baik dalam lokasi pada system saraf pusat, usia dan distribusi jenis kelamin, potensi pertumbuhan, tingkat invasive, fitur morfologi dan respon terhadap pengobatan steroid.²

Glioblastoma adalah tumor ganas yang paling umum terjadi dan paling agresif dan bersifat primer,

yang melibatkan sel-sel glia dan 52% dari semua kasus tumor jaringan otak fungsional dan 20% dari semua tumor intracranial. Meskipun glioblastoma merupakan tumor otak primer, kejadian glioblastoma hanya 2-3 kasus per 100.000 orang di Eropa dan Amerika Utara. Glioblastoma biasanya terdapat pada orang dewasa yang terdiri dari campuran heterogen diferensiasi buruk astrosit neoplastik dan letaknya istimewa di dalam hemisfer serebri dan glioblastoma jarang pada batang otak (terutama pada anak-anak) dan medulla spinalis. Tumor ini dapat berkembang dari low astrositoma atau anaplastik astrositoma.^{2,5}

Epidemiologi

The National Cancer Institute pada tahun 2012 memperkirakan 22.910 orang dewasa (12.630 pria dan 10.280 wanita) akan terdiagnosis dengan tumor otak dan system syaraf lainnya pada tahun tersebut. The National Cancer Institute juga memperkirakan bahwa pada tahun



Gambar 9. Butterfly glioblastoma pada *deep front oparietal* kiri dengan perluasan melalui corpus callosum. **(A)** Potongan aksial MRI T2WI setinggi bagian atas ventrikel tiga tampak area hiperintens difus yang luas meliputi thalamus posterior kiri, ganglia basalis kiri, dan *white-matter* subkortikal regio parietooccipital kiri. Perlu diperhatikan lesi hiperintens tersebut juga meluas ke dalam dan melebarkan splenium corpus callosum (panah), melewati midline ke bagian kolateral hemisfer dan membentuk gambaran “butterfly glioma”. **(B)** potongan aksial T1 kontras menunjukkan enhancement heterogen pada splenium (panah) dan mengelilingi atrium ventrikel lateral kiri yang terdilatasi dan bergeser ke posterior. Tumor mengobstruksi bagian posterior ventrikel, dan enhancement kontras pada pinggir atrium menunjukkan penyebaran tumor ke sub endipital.¹⁷

2012, 13.700 pasien akan mengakibatkan kematian. Tingkat kejadian tahunan 4-5 kasus per 100.000 orang, jumlah pasien baru yang didiagnosis glioblastoma setiap tahun berjumlah 10.000 di Amerika Utara dan tiga juta diseluruh dunia. glioblastoma memenuhi sekitar 15% dari semua tumor otak dan terutama terjadi pada orang dewasa antara usia 45–70 tahun. Antara tahun 2005 dan 2009 angka usia rata-rata kematian karena kanker otak dari sistem syaraf adalah usia 64 tahun. Meskipun kemajuan terapi medis dan bedah sudah cukup berkembang, namun *survival rate* rata-rata masih <2 tahun.⁶

Kemajuan tidak terlalu pesat dalam pengobatan Glioblastoma telah terjadi dalam 25 tahun terakhir. Meskipun terapi saat ini tetap paliatif, dapat memperpanjang kelangsungan hidup yang berkualitas. Tanpa terapi pasien dengan glioblastoma meninggal dalam waktu <3 bulan. Pasien yang diterapi dengan optimal termasuk dengan reseksi bedah, radioterapi, dan kemoterapi, memiliki *survival rate* sekitar 12 bulan. Kurang dari 25% pasien bertahan hingga 2 tahun dan kurang dari 10% pasien bertahan hingga 5 tahun.⁴

Kejadian glioblastoma di Amerika Serikat sedikit lebih umum pada orang kulit putih dan dalam review 1.003 glioblastoma biopsy dari RS Universitas Zurich, laki-laki memiliki dominan tipis dibandingkan perempuan, dengan rasio laki-laki:perempuan 3:2. Glioblastoma dapat bermanifestasi pada segala usia, dengan kejadian utama pada 45–70 tahun. Penelitian secara serial dari University Hospital Zurich (review

1.003 biopsy GMB) 70% pasien dalam kelompok usia ini dan usia rata-rata 53 tahun.⁴

Etiologi

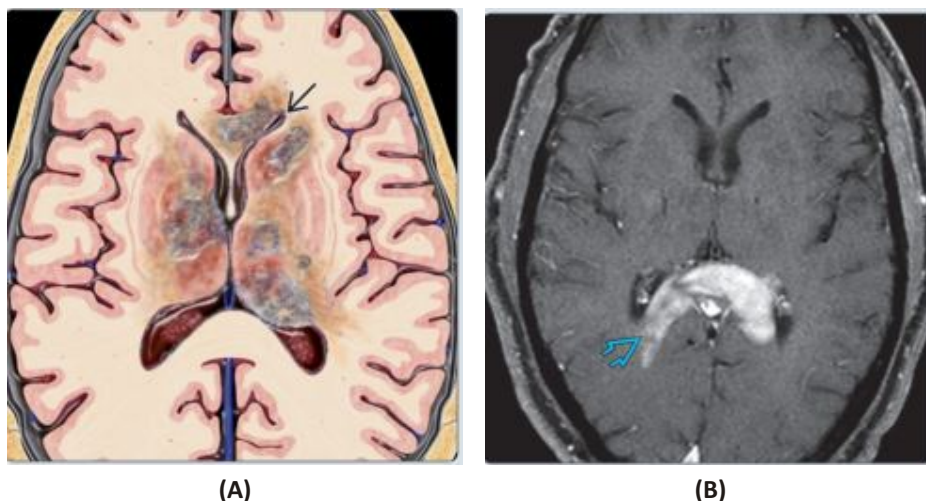
Etiologi glioblastoma sampai saat ini masih tetap belum diketahui pada banyak kasus. Familial Glioma memenuhi sekitar 5% dari glioma ganas, dan kurang dari 1% glioma berhubungan dengan sindrom genetic seperti neurofibromatosis, Sindrom Turcot, atau sindrom Li-Fraumeni.

Beberapa faktor resiko yang memungkinkan terjadinya glioblastoma meliputi:

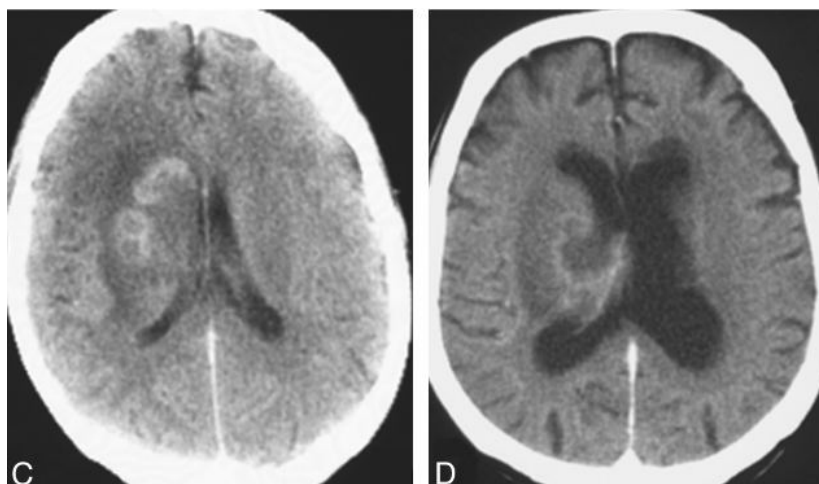
1. Faktor genetik
2. Penggunaan ponsel
Penggunaan ponsel sebagai salah satu factor resiko penyebab glioblastoma masih kontroversi. Namun sebuah laporan baru-baru ini dirilis multinasional menyimpulkan bahwa penelitian yang independen dari acara industry telekomunikasi yang menggunakan telepon seluler dapat menimbulkan resiko yang signifikan untuk tumor otak dan beberapa Negara Eropa telah mengambil langkah-langkah untuk membatasi penggunaan ponsel oleh anak-anak.
3. Cedera kepala, Senyawa N-Nitroso, bahaya kerja, paparan medan electromagnet.⁴

Patogenesis

Astrostitoma mengfiltrasi otak dan sering berkaitan dengan kista dalam berbagai ukuran. Walaupun



Gambar 10. (A) Grafik aksial tampak multiple lesi periventricular pada ganglia basalis, talamus, dan corpus callosum, tipikal dari limfoma SSP primer (PCNSL). (B) Pasien 76 tahun dengan PCNSL. Axial T1 C+ MRI menunjukkan massa yang *enhance homogen cross corpus callosum splenium*⁷



Gambar 11. Limfoma SSP primer (PCNSL) CT scan kontras pasien AIDS dengan limfoma menunjukkan lesi rim *enhancement* pada *white matter* periventricular kanan.¹²

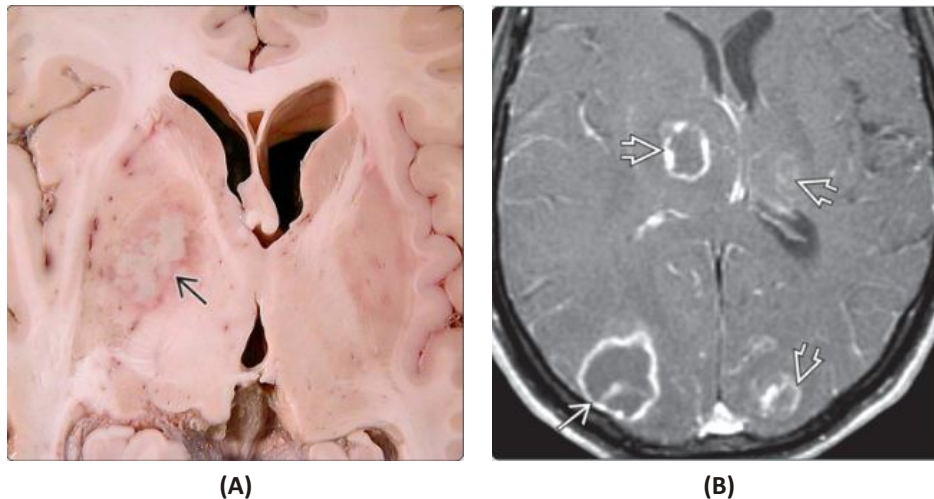
mengfiltrasi jaringan otak, efeknya pada fungsi otak sedikit sekali pada permulaan penyakit. Pada umumnya astrositoma tidak bersifat ganas walaupun dapat mengalami perubahan keganasan menjadi glioblastoma.

Glioblastoma dapat diklasifikasi sebagai tumor primer atau sekunder. Primer glioblastoma untuk sebagian besar kasus sekitar 60% pada orang dewasa yang lebih tua dari 50 tahun. Tumor ini merupakan tumor de novo, tanpa bukti klinis atau patologis dari yang sudah ada sebelumnya. Penampakan klinis singkat, biasanya kurang dari 3 bulan. glioblastoma sekunder sekitar 40% biasanya berkembang pada pasien yang lebih muda (<45 tahun) melalui perkembangan ganas dari astrositoma grade rendah (WHO grade II) atau anaplastik astrositoma (WHO grade III). Waktu yang diperlukan

untuk perkembangan ini bervariasi, mulai kurang dari 1 tahun hingga lebih dari 10 tahun, dengan interval rata-rata 4,5 tahun. Peningkatan kasus menunjukkan bahwa glioblastoma primer dan sekunder berbeda dalam hal genetic, usia serta respon terhadap terapi.⁴

Selama satu dekade terakhir konsep genetic yang berbeda yang mengarah ke titik akhir fenotipik umum menunjukkan sedikit tumpang tindih dan merupakan entitas penyakit yang berbeda. Studi mulai menilai prognosis terkait dengan mutasi yang berbeda. Beberapa kelainan genetic yang lebih umum dijelaskan sebagai berikut:

1. Hilangnya heterozygote (LOH) : LOH pada kromosom 10q lengan adalah perubahan gen yang paling sering untuk glioblastoma primer maupun



Gambar 12. Neurotoxoplasmosis

(A) Patologi spesimen ventrikel pada pasien dengan HIV / AIDS menunjukkan toksoplasmosis abscess di nukleus lentiformis kanan. Lesinya nekrotik dan tidak berbatas tegas.

(B) Aksial T1WI C + MR menunjukkan beberapa lesi yang ring enhanced cincin di thalamus dan lobus oksipital kiri⁷

sekunder, terjadi pada 60–90% kasus. Mutasi ini tampaknya khusus untuk glioblastoma dan ditemukan jarang pada kasus tumor lain. Mutasi ini terkait langsung dengan kelangsungan hidup yang pendek.

2. Mutasi pada p53, gen penekan tumor berada diatas perubahan genetic pertama kali diidentifikasi pada tumor otak astrocytic. Gen p53 muncul untuk dihapus atau diubah pada sekitar 25–40% dari semua glioblastoma, dan lebih sering pada yang sekunder. P53 *immunoreactivity* tampaknya terkait dengan tumor yang timbul pada usia yang lebih muda.
3. *Epidermal Growth Factor* (EGFR) gen epidermal; Gen EGFR terlihat dalam pengendalian proliferasi sel. Beberapa mutasi genetik yang jelas, termasuk berlebih dari reseptor serta penyusunan tulang yang menghasilkan isoform terpotong. Namun semua mutasi yang relevan secara klinis tampaknya mengandung fenotipe yang sama menyebabkan peningkatan aktivitas. Tumor ini biasanya menunjukkan hilangnya simultan kromosom 10 tapi jarang p53 bermutasi bersamaan. Ekspresi atau aktivasi mutasi pada gen ini lebih sering pada mutasi glioblastoma primer, dengan mutasi muncul 40–50% dari tumor ini. Salah satu varian umum seperti EGFRvIII, telah menjanjikan sebagai target untuk inhibitor kinase, immunotoxins, dan vaksin peptide.⁴

Tanda dan Gejala

Gejala klinis pasien dengan glioblastoma biasanya pendek (<3 bulan >50% pasien).⁵ Gejala bervariasi tergantung pada lokasi tumor otak, tetapi mungkin termasuk salah satu dari berikut:⁶

1. Hemiparese
2. Mual dan muntah
3. Sakit kepala persisten
4. Penglihatan ganda atau kabur
5. Kehilangan nafsu makan
6. Perubahan suasana hati dan kepribadian
7. Perubahan dalam kemampuan untuk berpikir dan belajar

Kejang

Menurut Jeffrey gejala umum meliputi sakit kepala, mual dan muntah, perubahan kepribadian, dan memperlambat fungsi kognitif, adapun tanda fokal tergantung letak dari glioblastoma tersebut, yaitu hemiparese, kehilangan sensorik, kehilangan penglihatan, afasia, dll.⁸

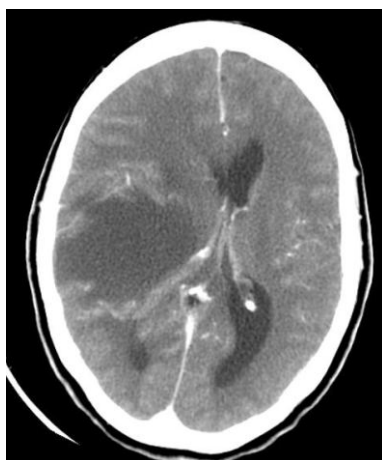
Pemeriksaan Penunjang

Tidak ada studi laboratorium khusus yang membantu dalam mendiagnosis butterfly glioblastoma. Genetika tumor berguna untuk memprediksi respon terhadap terapi *adjuvant*. Studi pencitraan otak yang penting untuk membuat diagnosis, termasuk yang berikut:

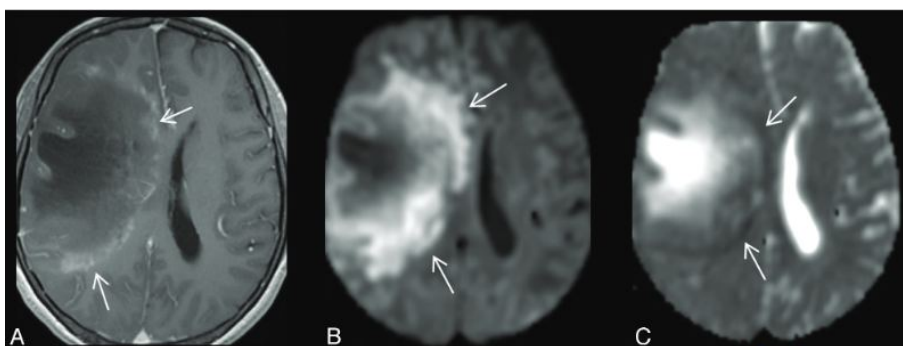
1. *Computed Tomography*

Pada CT Scan, butterfly glioblastoma biasanya muncul sebagai lesi hipodens berbentuk tidak teratur dengan zona ringlike dengan peningkatan kontras dan penumbra edema cerebral. Dan lesi yang melintasi garis tengah melalui corpus callosum. Komissura white matter lainnya kadang juga terlibat. Istilah kupu-kupu mengacu pada ekstensi yang melewati garis tengah seperti sayap.⁷

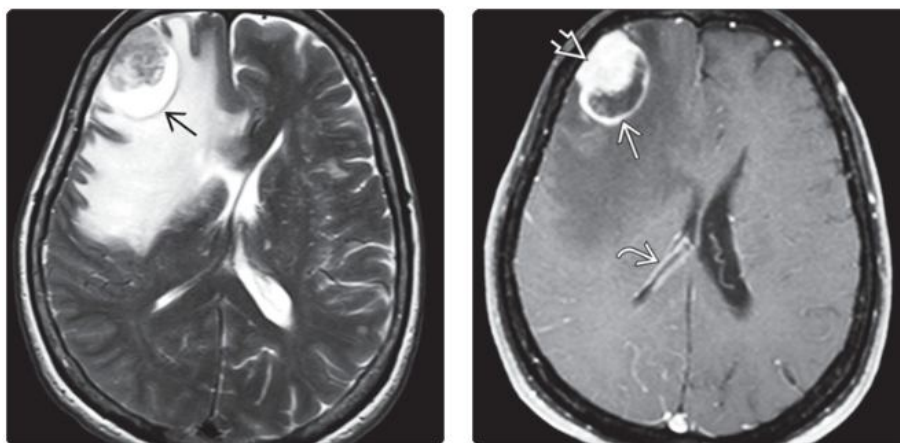
CT Scan menawarkan tingkat kepercayaan yang relatif tinggi untuk diagnosis butterfly glioblastoma. Namun beberapa lesi mungkin seperti glioblastoma, termasuk abses otak, infark dengan transformasi



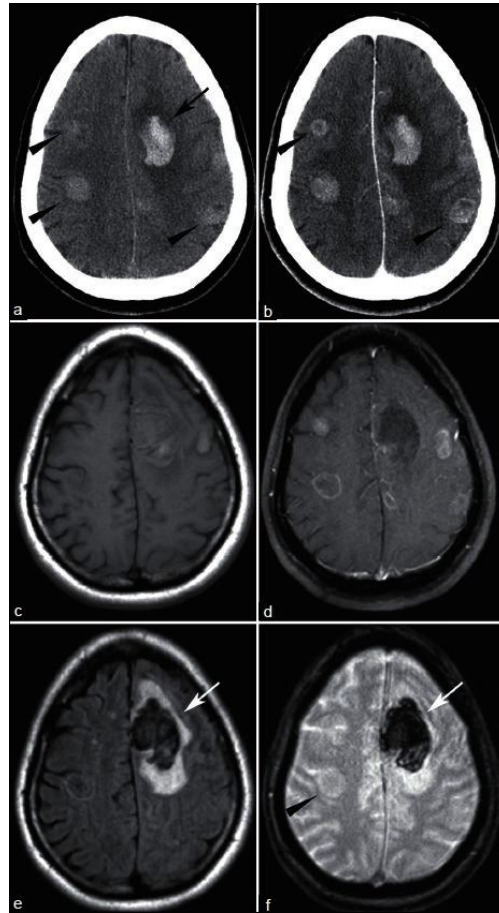
Gambar 13. *Tumefactive demyelinating lesion* (TDL) Lesi hipoatenuasi yang besar dengan ring enhancement cincin yang tidak jelas, nekrosis sentral, edema perilesional, dan efek massa pada periventricular kanan.¹³



Gambar 14. Perempuan 28 tahun dengan TDL besar pada lobus frontal kanan. **(A)** Pada T1 kontras tampak enhancement heterogen pada tepi medial lesi (panah). Pada DWI **(B)** dan ADC **(C)** map tampak area restriksi.¹³



Gambar 15. Metastasis otak dari karsinoma paru⁷ **(A)** Aksial T2WI MR menunjukkan metastasis soliter di frontal kanan lobus. Sebagian besar dari edema mengelilingi lesi dan ada herniasi subfalcine dari lateral ventrikel akibat efek massa. **(B)** Aksial T1 C + FS pada pasien yang sama menunjukkan soliter metastasis parenkim memiliki kista dan nodul. Juga tampak *ependymal enhancement* sepanjang dinding sebelah kanan ventrikel lateral.



Gambar 16. Kasus seorang laki-laki 44 tahun dengan kanker paru

- (a) CT menunjukkan perdarahan pada frontal kiri (panah) dengan multipel lesi hiperdens tambahan (kepala panah).
 (b) CT menunjukkan enhancement, lebih baik dalam menggambarkan massa (kepala panah).
 (c) MRI T1–W tanpa kontras dan (d) dengan kontras menunjukkan multipel lesi yang enhancing.
 (e) FLAIR menunjukkan edema vasogenik di sekitar perdarahan (panah), tetapi sedikit edema yang berhubungan dengan lesi lainnya.
 (f) T2 menunjukkan adanya perdarahan frontal kiri (panah) tetapi tidak ada darah di dalam lesi lainnya (kepala panah). Patologi mengungkapkan kanker paru-paru sel kecil.⁷

hemoragik, dan neoplasma dari kelas yang lebih rendah dibandingkan dengan glioblastoma. Selain itu beberapa jenis demielinasi lesi, misalnya *giant multiple sclerosis plaques*) mungkin meniru glioblastoma dan bentuk multifocal glioblastoma dapat dibedakan dari difus multiple sclerosis.⁷

Pada CT scan kepala dengan kontras didapatkan:

- Batas yang tebal dan irregular, dari iso hingga *slightly hyperattenuating*
- Area tengah ireguler yang hipodense menunjukan area necrosis
- Efek massa
- Vasogenik edema di sekitarnya
- Perdarahan dan kalsifikasi kadang terlihat
- Heterogenous *enhancement* pada tepinya

2. *Magnetic resonance Imaging (MRI)*

MRI secara signifikan lebih sensitif terhadap tumor dalam penemuan edema peritumor dan merupakan modalitas piluhan utama untuk pemeriksaan pasien yang diduga atau dikonfirmasi glioblastoma. Gambaran yang diberikan hampir sama dengan CT Scan, yaitu multiintensitas. Namun MRI lebih sensitive dalam mendiagnosis glioblastoma.⁷

MRI

- T1
 - o hipo-isointense mass pada white matter
 - o central heterogeneous signa (necrosis, intratumoural haemorrhage)
- T1 C+ (Gd)
 - o enhancement yang bervariasi
 - o tepi perifer dan irregular dengan komponen



Gambar 17. CT Scan non kontras. Lesi kistik bulat pada fossa posterior¹⁶

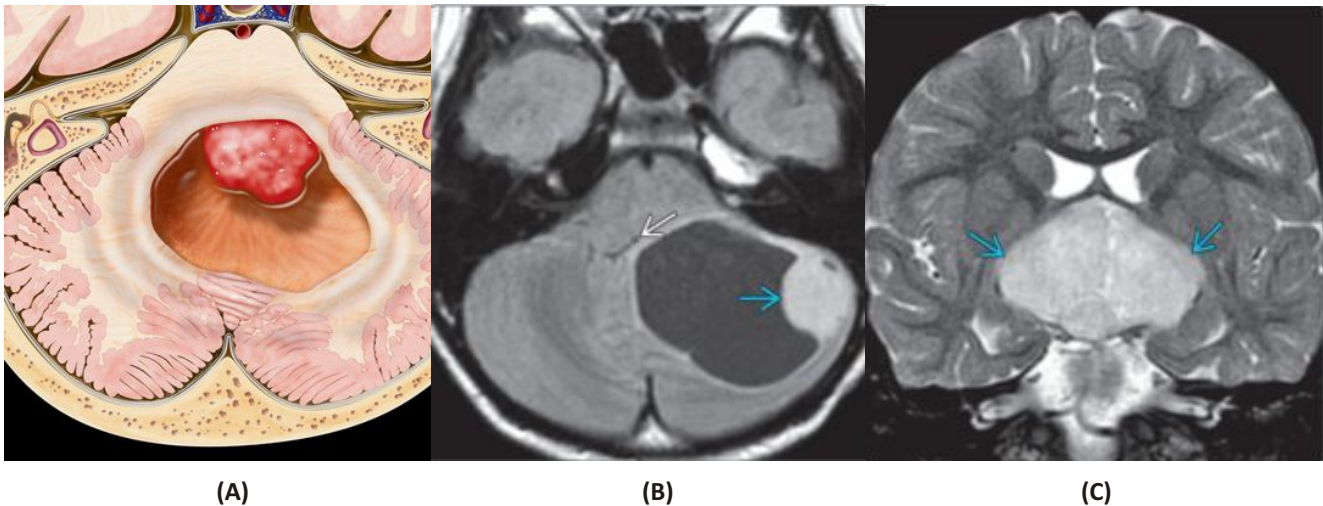
- o nodular
- o biasanya surrounds necrosis
- T2/FLAIR
 - o hiperintense
 - o dikelilingi vasogenik edema
 - o flow voids kadang terlihat
- GE/SWI
 - o susceptibility artefact on T2* from blood products (or occasionally calcification)
 - o Low-intensitas rim from blood product⁶
 - incomplete and irregular in 85% when present
 - mostly located inside the peripheral enhancing component
 - absent dual rim sign
- DWI/ADC
 - o Komponen solid
 - elevasi signal pada DWI umumnya terdapat pada solid/enhancing komponen diffusion restriksi biasanya hampir sama dengan white matter normal, tetapi meningkat secara signifikan bila dibandingkan dengan vasogenik edem di sekitarnya
 - ADC values berkorelasi dengan grade¹³
 - ✓ WHO IV (glioblastoma) = $745 \pm 135 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
 - ✓ WHO III (anaplastic) = $1067 \pm 276 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
 - ✓ WHO II (low grade) = $1273 \pm 293 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
 - ✓ ADC threshold value of $1185 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ sensitifitas (97,6%) and spesifitas (53,1%) in the discrimination of high-grade (WHO grade III & IV) and low-grade (WHO grade II) gliomas¹³

- o non-enhancing nekrotik / kistik komponen
 - sebagian besar (>90%) memiliki hasil ADC values $>1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
 - care must be taken in interpreting cavities with blood product
- MR perfusion: rCBV meningkat dibandingkan dengan lower grade tumours dan normal brain
- MR spectroscopy
 - o karakteristik hasil spectroscopic
 - choline : meningkat
 - lactate : meningkat
 - lipids : meningkat
 - NAA : meningkat
 - myoinositol : meningkat

3. Positron Emission Tomography (PET)

Setelah operasi, membedakan antara tumor yang berulang dan jaringan parut yang timbul dengan MRI saja mungkin sulit. PET scan berguna dalam hal ini.³ PET scan merupakan prosedur yang sering digunakan untuk pencitraan molekuler. Pencitraan molekuler adalah salah satu pencitraan medis yang memberikan gambaran rinci tentang apa yang terjadi didalam tubuh pada tingkat molekuler dan seluler. Dimana prosedur seperti pencitraan diagnostic lainnya seperti x-ray, CT Scan dan USG terutama menawarkan gambar anatomi, pencitraan molekuler memungkinkan dokter untuk melihat bagaimana tubuh berfungsi dan untuk mengukur kimia dan proses biologi. Pencitraan molekuler menawarkan wawasan yang unik kedalam tubuh manusia.³

Pencitraan molekuler dalam hal diagnosis dapat memberikan informasi yang tidak mungkin tercapai dengan teknologi pencitraan lain atau yang akan membutuhkan lebih banyak prosedur invasive seperti biopsy atau pembendaan guna mengidentifikasi penyakit pada tahap awal dan menentukan lokasi yang



Gambar 18. Pilocytic astrocytoma

- (A) Grafik aksial menunjukkan karakteristik lesi kistik dengan nodul mural pada fossa posterior
 (B) Axial FLAIR MRI menunjukkan adanya lesi hipointens dengan mural nodul cerebellum kiri yang mendesak dan menyebabkan penyempitan ventrikel IV.
 (C) Coronal T2WI MRI menunjukkan lesi yang hyperintense pada hypothalamus, chiasma⁷

tepat dari tumor sering sebelum gejala terjadi atau kelainan dapat dideteksi dengan tes diagnostic lainnya.³

PET menunjukkan akumulasi FDG (mewakili peningkatan metabolisme glukosa) yang biasanya lebih besar atau mirip dengan metabolisme pada *grey matter*.³

Hasil Radiologi yang dilaporkan

Ketika melaporkan diagnosis dari massa yang kemungkinan merupakan glioblastoma, yang sebaiknya dilaporkan adalah :

- Morfologi
 - o Ukuran
 - o Derajat dari sentral necrosis
 - o Non-enhancing tumor yang melibatkan korteks, *deep grey or white matter*: (dilihat pada ADC untuk nilai yang lebih rendah)
 - o presence of necrosis
- Hubungan dengan
 - o eloquent area
 - o major white matter tract
 - o pembuluh darah besar
- Perluasan
 - o melewati garis tengah
 - o sampai batang otak
 - o subependymal
 - o diseminasi CSF

Tindakan diagnostic lainnya yang dapat digunakan, sebagai berikut:

- a. Electroencephalography: dapat menunjukkan temuan sugestif, tapi temuan spesifik untuk glioblastoma tidak akan diamati
- b. Pungsi lumbal (umumnya kontraindikasi tapi

kadang-kadang diperlukan untuk mengesampingkan limfoma)

- c. Studi cairan cerebrospinal tidak signifikan memfasilitasi diagnostic spesifik glioblastoma

Dalam kebanyakan kasus, pemeriksaan lengkap tidak praktis dan tidak mungkin untuk dilakukan. Tumor ini tidak memiliki margin yang jelas, mereka cenderung menyerang secara lokal dan menyebar disepanjang substansia grisea menciptakan penampilan beberapa glioblastoma atau glioma multisenter pada studi pencitraan.^{7,8}

Klasifikasi

Klasifikasi astrositoma secara umum dan yang paling banyak dipakai menurut *World Health Organization* (WHO) dibagi dalam beberapa tipe dan grade:^{8,9}

- o **Astrositoma pilositik (Grade I)**
Tumbuh lambat dan jarang menyebar ke jaringan sekitarnya. Tumor ini biasa terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Mereka dapat disembuhkan secara tuntas dan memuaskan. Namun demikian, apabila mereka menyerang pada tempat yang sukar dijangkau masih dapat mengancam hidup. Biasanya terdapat pada hemispheric, diencepa, optic, brainstem dan cerebellum.
- o **Astrositoma difusa (Grade II)**
Tumbuh lambat, namun menyebar ke jaringan disekitarnya. Beberapa dapat berlanjut ke tahap berikutnya. Kebanyakan terjadi pada dewasa muda. Beberapa variannya: protoplasmic, gemistocytic, fibrillary.

- o **Astrojitoma anaplastik (Grade III)**
Sering disebut sebagai astrojitoma maligna. Tumbuh dengan cepat dan menyebar ke jaringan disekitarnya. Sel-sel tumor sekitarnya terlihat berbeda dibanding dengan sel-sel yang normal. Rata-rata pasien yang menderita tumor jenis ini berumur 41 tahun. Biasanya terdapat pada hemispheric, diencepa, optic, brainstem dan cerebellum.
- o **Glioblastoma (Grade IV)**
Tumbuh dan menyebar secara agresif. Sel-selnya sangat berbeda dibanding yang normal. Menyerang pada orang dewasa berumur 45-70 tahun. Tumor ini merupakan salah satu tumor otak primer dengan prognosis yang sangat buruk. Beberapa jenis variannya giant cell glioblastoma dan gliosarcoma. Sepenuhnya klasifikasi glioblastoma adalah tidak praktis dan tidak dimungkinkan karena tumor ini tidak memiliki garis tepi yang jelas. Sebaliknya mereka memiliki kecenderungan untuk menyerang lokal dan menyebar disepanjang *white matter*. Seperti corpus callosum, capsul internal, radiasi optic, commissurae anterior, fornix, dan daerah subependimal. Penyebaran tersebut dapat membuat tampilan beberapa glioblastoma atau glioma multisenter pada studi pencitraan. Analisis histologist telah menunjukkan hanya 2-7% dari glioblastoma adalah tumor independen daripada penyebaran jauh dari situs utama. Meskipun pertumbuhan yang cepat infiltrative, glioblastoma cenderung tidak menyerang ruang subarachnoid dan akibatnya jarang bermetastasis melalui cairan serebro spinal (CSS). Penyebaran hematogen ke jaringan ekstraneural sangat jarang pada pasien yang tidak memiliki intervensi bedah sebelumnya, penetrasi dura, sinus vena dan tulang.⁴

Diferential Diagnosa

Limfoma SSP primer (PCNSL)

Limfoma SSP primer (PCNSL) adalah tumor yang relatif jarang, terhitung 2,5% dari semua tumor otak. Menurut definisi, tidak ada penyakit sistemik bersamaan pada saat diagnosis, yang membedakannya dari keterlibatan CNS dari limfoma sistemik (limfoma SSP sekunder).^{11,12}

PCNSL terletak pada ganglia basalis, atau periventricular *white matter* 60-80% supratentorial, kadang cross corpus callosum, sepanjang permukaan ependymal.²⁶ Keterlibatan Corpus callosum dapat dilihat dengan PCNSL, glioblastoma (GBM), dan jarang metastasis atau demielinasi. Pada CT digambarkan massa periventrikular yang *diffusely enhancing* pada pasien imunokompeten. Sedang pada pasien immunocompromised terlihat perdarahan atau nekrosis. Sedangkan dengan MRI digambarkan lesi pada T1 hipointens, T2 iso-hiperintens, enhancement homogen restricted diffusion. Biasanya, ada sedikit edema vasogenik dan tidak ada nekrosis di sentralnya, DWI

dapat membantu dalam membedakan karena seluler yang lebih tinggi dan limfoma lebih sering menunjukkan restriksi difusi dengan nilai ADC yang lebih rendah. Sedang PWI didapatkan rasio rCBV rendah.^{11,12}

Neurotoxoplasmosis

Neurotoxoplasmosis juga dikenal sebagai toksoplasmosis serebral, adalah infeksi oportunistik yang disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*. Dan biasanya mempengaruhi pasien dengan HIV/AIDS serta merupakan penyebab tersering abses serebral pada pasien ini.¹⁹ *Toxoplasma gondii* ditemukan di mana-mana dan antibodi terhadap organisme dapat diidentifikasi pada 30% dari semua manusia. Dalam kebanyakan kasus, infeksi tidak menunjukkan gejala. Namun, pada pasien *immunocompromised* (terutama mereka dengan HIV/AIDS), infeksi dapat menjadi efektif. Infeksi paling mungkin terjadi setelah jumlah CD4 menurun di bawah 200.¹⁴

Biasanya, neurotoksoplasmosis digambarkan sebagai daerah hipodens yang multipel terutama di ganglia basalis dan di persimpangan kortikomedulla. Namun, mereka dapat dilihat di fossa posterior. Ukuran bervariasi, dari kurang dari 1 cm hingga lebih dari 3 cm.¹⁴

CT Scan

Paska kontras ada enhancement nodular atau cincin yang biasanya tipis dan halus. Kadang muncul kalsifikasi seperti titik atau tebal dan 'chunky'.^{7,14}

MRI

- T1 : mungkin sulit untuk diidentifikasi, tetapi biasanya isointens atau hipointens
- T2 : intensitas bervariasi, dari hiperintens hingga isointens
 - hiperintens : menunjukkan adanya necrotising encephalitis
 - isointens : menunjukkan proses abscess lesi dikelilingi oleh edema perilesional
- T1 C : lesi sering menunjukkan ring enhancement atau nodular enhancement.
- MR Spektroskopi
 - peningkatan laktat
 - peningkatan lipid
 - Cho, Cr, dan NAA menurun
 - peningkatan puncak lipid-laktat adalah karakteristik²⁶

Tumefactive demyelinating lesion (TDL)

Tumefactive demyelinating lesion (TDL), disebut juga sebagai monofocal akut demielinasi inflamasi (MAID), adalah bentuk demielinasi lokal agresif, biasanya bermanifestasi sebagai lesi soliter (atau kadang-kadang beberapa lesi) lebih besar dari 2 cm yang dapat menyerupai neoplasma pada pencitraan.

Pada pencitraan mereka biasanya terlihat berupa efek massa atau edema sekitarnya, peningkatan kontras

dalam pola cincin terbuka, nilai ADC tinggi, dan volume darah otak relatif rendah (rCBV).^{13,14}

MRI

- Ring-enhancing
- Difus infiltratif
- Megakistik
- Balo-like
- **T1 C+ (Gd)**
 - o Setengah dari TDL menunjukkan kontras enhancement
 - o Pola Enhancement berupa open ring dan bagian yang tidak lengkap dari ring pada sisi *gray matter* dari lesi
- **Perfusion imaging**
 - o Membantu membedakan TDL dengan *high grade* glioma dan limfoma
 - o Mean berarti volume darah otak relatif pada TDL telah ditemukan secara substansial kurang dari pada *high grade* glioma dan limfoma
- **Diffusion imaging (DWI)**
Dapat membantu membedakan ring enhancing TDL dengan abses serebri.
- MR spectroscopy
 - o Peningkatan cholin
 - o Peningkatan lactat^{13,14}

Brain Metastasis

Tumor otak sekunder (metastasis) muncul dari Tumor di luar CNS menyebar ke CNS (biasanya via penyebaran hematogen) dan Neoplasma CNS primer menyebar dari satu situs ke lain (biasanya ekstensi geografis). Metastasis ke otak diperkirakan merupakan sekitar 25-50% dari tumor intrakranial pada pasien yang dirawat di rumah sakit.^{7,17}

Gambaran radiologisnya berupa :

- o Round enhancing lesi (zona perbatasan arteri)
 - o Sebagian besar metastasis circumscribed / diskrit > infiltrasi, bulat > linear
 - o 50% bersifat soliter; 20% memiliki 2 metastasis
 - o 30% pasien memiliki 3 atau lebih
- Intensitas sinyal MR bervariasi dengan :
- o Selularitas
 - o Adanya / tidak adanya perdarahan
 - o Biasanya tidak *no restricted* pada DWI
 - o Pengecualian: Metastasis seluler yang padat dapat *retracted*¹⁷

PENATALAKSANAAN

Pengobatan glioblastoma saat ini adalah kuratif. Sementara tingkat kematian secara keseluruhan tinggi. Penemuan terbaru mengarah ke pemahaman tentang mekanisme biologi molekuler dan mutasi gen dikombinasikan dengan uji klinis yang mengarah

kependekatan terapi lebih menjanjikan. Beberapa hambatan tetap ada, termasuk heterogenitas tumor, lokasi, dan agresifitas. Oleh karena itu, pengobatan pasien dengan glioma ganas masih tetap paliatif dan meliputi operasi, radioterapi dan kemoterapi.⁵

Setelah diagnosis awal glioblastoma, pengobatan standar terdiri dari reseksi bedah maksimal, radioterapi dan kemoterapi bersamaan dengan adjuvant dengan temozolomide.⁸ temozolomide adalah agen alkilasi oral aktif yang digunakan untuk orang-orang yang baru didiagnosis dengan glioblastoma. Hal itu disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada Maret 2005. Penelitian telah menunjukkan bahwa obat ini telah ditoleransi dengan baik dan memberikan manfaat kelangsungan hidup.⁵

Scott *et al* 2011 menemukan bahwa pasien tua dengan glioblastoma yang menjalani radioterapi telah meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan mereka yang tidak menjalani pengobatan radioterapi. Bukti terbaru menunjukkan bahwa pada pasien berusia lebih dari 60 tahun, pengobatan dengan telozolamide dikaitkan dengan kelangsungan hidup lebih lama dibandingkan pengobatan dengan radioterapi standar bagi mereka lebih dari 70 tahun temozolamide atau radioterapi *hypofractionated* dikaitkan dengan kelangsungan hidup berkepanjangan dibandingkan pengobatan dengan radioterapi difraksinasi standar.⁵

Terapi radiasi selain operasi atau pembedahan dikombinasi dengan kemoterapi telah menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih panjang dibandingkan dengan pemberian terapi pembedahan saja. Penambahan radioterapi operasi telah terbukti *enhancement* ketahanan hidup dari 3-4 bulan untuk 7-12 bulan. Hubungan respon dosis untuk glioblastoma menunjukkan bahwa dosis radiasi kurang dari 4500 hasil cGy dalam hidup rata-rata 13 minggu dibandingkan dengan kelangsungan hidup rata-rata 42 minggu dengan dosis 6000cGy. Hal ini biasanya diberikan 5 hari perminggu dalam dosis 1,8-2,0 Gy.⁵

Salah satu tindakan yang akan dilakukan pada pasien dengan glioblastoma adalah tindakan pembedahan. Sebuah analisis dari 28 studi menemukan durasi rata-rata kelangsungan hidup dari total atas reseksi subtotal untuk glioblastoma selama 11 bulan (Sanai, 2008). Tumor ini tidak dapat disembuhkan dengan operasi, tujuan bedah untuk menegakkan diagnosis patologis, meringankan efek massa, dan jika mungkin mencapai total reseksi untuk memfasilitasi terapi adjuvant. Kebanyakan glioblastoma kambuh dan tumbuh disekitar tempat reseksi. Indikasi untuk reoperasi dari astrositoma ganas setelah pengobatan awal dengan operasi, radiasi dan kemoterapi tidak mapan. Reoperasi diindikasikan terutama dalam menghadapi massa berulang yang mengancam nyawa, terutama jika radionekrosis dari tumor berulang

dicurigai sebagai penyebab kerusakan klinis dan radiografi.^{5,6}

Prognosis

Glioblastoma adalah salah satu tumor yang paling ganas dengan kelangsungan hidup rata-rata kurang dari satu tahun meskipun dengan pengobatan optimal. Dalam serangkaian 279 pasien yang menerima radiasi dan kemoterapi agresif hanya 5 dari 279 pasien (1,8%) bertahan lebih lama dari 3 tahun.⁵

Kelangsungan hidup pasien tergantung pada berbagai parameter klinis. Usia yang lebih muda, kinerja Karnofsky (ukuran standar kemampuan pasien kanker untuk melakukan tugas sehari-hari), radioterapi dan kemoterapi semua berkorelasi dengan peningkatan hasil. Bukti klinis juga menunjukkan bahwa pada reseksi kelangsungan hidup pasien akan lebih lama.⁹ Pendekatan baru untuk pengelolaan Glioblastoma diperlukan. Pendaftaran pasien dalam uji klinis akan menghasilkan informasi baru mengenai terapi yang lebih baik. Pendekatan baru, seperti penggunaan terapi gen dan imunoterapi, serta metode ditingkatkan untuk pengiriman antiproliferatif, antiangiogenic, dan noninvasif terapi, memberikan harapan untuk masa depan.^{5,6}

Pilocytic Astrocytoma

Juvenile pilocytic astrocytoma atau *cystic cerebellar astrocytoma* adalah tumor otak yang terjadi lebih sering pada anak-anak dan dewasa muda. Biasanya muncul di cerebellum, dekat batang otak, di wilayah hipotalamus, atau chiasma opticum, tetapi mereka dapat terjadi di daerah mana astrosit hadir. *Juvenile pilocytic astrocytoma* dianggap WHO grade I tumor dalam klasifikasi WHO (2016) dari tumor CNS dan memiliki prognosis yang relatif baik. Tumor ini memiliki berbagai gambaran berupa lesi kistik dengan nodul mural yang enhanced. Kalsifikasi ditemukan di sekitar seperlima dari kasus.¹⁵

Juvenile pilocytic astrocytoma ada hubungan dengan neurofibromatosis tipe 1 (NF1), dan glioma optik adalah salah satu tumor yang paling sering ditemui pada pasien dengan gangguan ini.¹⁶

Epidemiologi

Astrocytomas pilocytic adalah tumor pada anak muda, dengan 75% terjadi pada dua dekade pertama kehidupan, biasanya di akhir dekade pertama (9–10 tahun). Tidak ada predisposisi gender yang diakui. Meskipun hanya mencakup antara 0,6–5,1% dari semua neoplasma intrakranial (1,7–7% dari semua tumor glial) mereka adalah tumor otak primer yang paling umum pada masa kanak-kanak, terhitung untuk 70–85% dari semua astrocytomas serebelum.¹⁵

Tanda dan gejala

Anak-anak yang terkena pilocytic astrocytoma dapat

hadir dengan gejala yang berbeda yang mungkin termasuk gagal tumbuh (kurangnya berat badan yang sesuai / penurunan berat badan), sakit kepala, mual, muntah, iritabilitas, tortikolis (leher miring atau leher kaku) kesulitan untuk mengoordinasikan gerakan dan keluhan penglihatan (termasuk nystagmus). Keluhan dapat bervariasi tergantung pada lokasi dan ukuran neoplasma.¹⁵

Pemeriksaan radiologis

CT Scan

Berbagai astrocytomas pilocytic tampak sebagai :

- Komponen cystic besar dengan nodul mural yang enhancing : 67%
- Non-enhancing cyst wall : 21%
- Enhancing cyst wall : 46%
- Heterogeneous, mixed solid and multiple cysts and central necrosis : 16%
- Completely solid: 17%
- Kalsifikasi kadang bias terjadi
- Haemorrhage adalah komplikasi yang tidak biasa

MRI

- T1
 - o solid component : iso to hypointense dibandingkan dengan otak di sekitarnya
 - o komponen kistik : fluid signal kecuali perdarahan
- T1C+
 - o kontras enhancement
 - o cyst wall enhances pada sekitar 50% kasus
- T2
 - o komponen solid : hiperintensa dibandingkan dengan otak di sekitarnya
 - o komponen kistik : *high signal*
- T2*
 - o signal loss pada kalsifikasi atau perdarahan.¹⁶

Penatalaksanaan

Reseksi bedah, jika lengkap, biasanya bersifat kuratif. Beberapa ahli bedah menganjurkan bahwa hanya nodul yang perlu direseksi untuk efek penyembuhan. Ketika ada reseksi yang tidak tuntas dapat ditindaklanjuti dengan radioterapi. Kemoterapi dapat diberikan dalam beberapa kasus di mana letak tumor tidak mungkin dilakukan operasi.¹⁶

Prognosis

Secara umum *pilocytic astrocytoma* dianggap memiliki prognosis yang sangat baik dengan kelangsungan hidup 10 tahun secara keseluruhan dilaporkan lebih dari 90%. *Pilocytic astrocytoma* hanya sangat jarang berkembang menjadi bentuk yang lebih ganas, Namun, prognosis untuk tumor di wilayah hipotalamus/kiasmatik (di mana varian pilomyxoid terjadi) dan tumor di mana reseksi bedah lengkap tidak dilakukan (atau tidak dapat

dilakukan karena lokasi) memiliki kelangsungan hidup yang kurang menguntungkan. Selain itu, sesekali *pilocytic astrocytoma* yang menunjukkan penyebaran leptomeningeal akan memiliki hasil yang lebih buruk.¹⁶

SIMPULAN

Butterfly Glioma adalah *high grade astrocytoma* (WHO grade IV), yang melintasi garis tengah melalui corpus callosum. Butterfly Glioma paling sering terjadi di lobus frontal.

Modalitas yang pilihan adalah CT Scan dan MRI. Butterfly glioma digambarkan sebagai lesi bentuk irreguler dengan area nekrotik yang meluas melewati commisura anterior lobus frontal yang paska injeksi kontras tampak rim enhancing.

Differential diagnose untuk Butterfly glioma adalah primary CNS lymphoma (terutama pasien AIDS), cerebral toxoplasmosis (terutama pasien AIDS), *Tumefactive demyelination*, dan cerebral metastasis.

Dari pemeriksaan PA didapatkan hasil *Pilocytic astrocytoma*. Sedangkan *Pilocytic astrocytoma* lebih sering terjadi pada anak-anak. Lokasi biasanya muncul di cerebellum, dekat batang otak, di wilayah hipotalamus, atau chiasma opticum. Dan gambaran radiologisnya *Pilocytic astrocytoma* memiliki gambaran berupa lesi kistik dengan nodul mural yang enhanced.

Kasus ini secara radiologis lebih mengarah ke Butterfly Glioblastoma dengan adanya lesi yang melewati garis tengah, serta ada komponen nekrotik dan perdarahan. Umur pasien juga termasuk umur dewasa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agrawal A. Butterfly glioma of the corpus callosum. *J Cancer Res Ther.* 2009 Jan-Mar;5(1):43-5. PubMed PMID: 19293489
2. Alex L, et al. 2013. Imaging in Glioblastoma Multiforme. *Emedicine Medscape.* <http://emedicine.medscape.com>.
3. Drive. 2013. What is PET? Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. <http://www.snm.org>. diakses 2 Desember 2014
4. Jeffrey. 2013. Improved Survival in Glioblastoma Patients Who Take Bevacizumab in Glioblastoma Multiforme. *Emedicine.* [medscape http://emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com)
5. Preusser M, et al. 2011. Current Concepts and Management of glioblastoma. *Ann Neurol.*;70(1):9-21. [medline].
6. Shepard. 2012. Glioblastoma multiforme. American Association of Neurological Surgeons. <http://aans.org>.
7. John. R. Haaga. Text book. CT and MRI of The Whole Body fifth edition. Page 65-72
8. David N. Louis. Arie Perry. Guido R, Andreas. The 2016 World Health Organization of Tumors of the Central Nervous System: a summary . Page 5-8
9. ABTA, <http://www.abta.org/brain-tumor-information/types-of-tumors/astrocytoma.html>
10. Jahnke K, Schilling A, Heidenreich J et al. Radiologic morphology of low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 26 (10): 2446-54. *AJNR Am J Neuroradiol (full text) - Pubmed citation*
11. Schwaighofer BW, Hesselink JR, Press GA et al. Primary intracranial CNS lymphoma: MR manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 10 (4): 725-9. *AJNR Am J Neuroradiol (abstract) - Pubmed citation :*
12. I.S. Haldorsen, A. Espeland and E-Larsson in American Journal of Neuroradiology June 2011 Central Nervous System Lymphoma : Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging
13. Cha S, Pierce S, Knopp EA et-al. Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22 (6): 1109-16. *AJNR Am J Neuroradiol (citation) - Pubmed citation*
14. Sarbu N, Shih RY, Jones RV et-al. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2016;36 (5): 1426-47. doi:10.1148/rg.2016160031 - Pubmed citation
15. Collins VP, Jones DT, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015 Jun;129(6):775-88. doi: 10.1007/s00401-015-1410-7. Epub 2015 Mar 20.
16. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 24 (6): 1693-708. doi:10.1148/rg.246045146 - Pubmed citation
17. Anne G. Osborn, MD, FACR. Karen L. Salzman, MD. Miral D. Jhaveri, MD Diagnostic Brain Imaging. Third edition. 2016. P 452-470



Case Report

A toddler with juvenile ocular myasthenia gravis: Clinical experience

Alifiani Hikmah Putranti¹, Kartika Dwi Septieningtyas²

¹Department of Pediatric, Pediatric Neurology, Kariadi Hospital /
Diponegoro University of Medical Sciences, Semarang

²Department of Pediatric, Kariadi Hospital /
Diponegoro University of Medical Sciences, Semarang

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.679>

Accepted: Januari 28th, 2019
Approved: Maret 4th, 2019

Author Affiliation:
Department of Pediatric,
Kariadi Hospital,
Diponegoro University of Medical Sciences,
Semarang

Author Correspondence:
Rr. Kartika Dwi Septieningtyas
Dr. Sutomo Street No. 16 Semarang
Central Java 50244,
Indonesia

Email Address:
kartika.dwi.septi@gmail.com

Background : Myasthenia gravis is an extremely rare autoimmune disorder affecting the neuromuscular junction. The incidence rate is 0.9–2.0 cases per 1 million children per year.¹ Ocular myasthenia gravis presents as ptosis with extraocular motility restriction and is prone to be misdiagnosed as third nerve palsy and is difficult to diagnose in very young children.²

Case : A girl aged 2 years 6 months with clinical features with bilateral ptosis and was diagnosed as juvenile ocular myasthenia gravis based on history, physical examination and other diagnostic procedures such as chest X-ray within normal limit and no thymoma, the ice test showed positive result, *electromyography* (EMG) showed decrement response >10%, progstigmin test showed positive result, and serum acetylcholine receptor antibody levels was 0.43 nmol/L (reference range : positive as >0.40 nmol/L).

Conclusion : Juvenile ocular myasthenia gravis diagnostics can be established using simple examinations such as ice tests, prostigmin test to sophisticated examinations as systemic acetylcholinesterase antibodies. Management begins with a first-line drug, pyridostigmine, that is safe and effective. Disease monitoring and looking for etiology are very important for successful treatment.

Keywords : Ptosis, ocular, myasthenia gravis, juvenile

INTRODUCTION

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder in which acetylcholine receptor antibodies attack the post synaptic membrane of the neuromuscular junction. The incidence rate is 0.9–2.0 cases per 1 million children per year.¹ The average age of onset is 7 years.³ Ocular types are more common than generalized and the age of onset earlier than generalized type.⁴ It is also an uncommon disorder in our institution hence this case report.

The levator palpebral superior and extra-ocular muscles are initially affected in about 70% of cases and these muscles are eventually affected in over 90% of child. The hallmarks of MG are fluctuation and fatigue. Weakness varies from day to day and from hour to hour, typically increasing toward evening. MG should be considered in every child with ptosis and/or diplopia. Diagnostic tests include serum acetylcholine receptor antibody levels, repetitive nerve stimulation (RNS), Prostigmin test, and the ice test. None of these tests, however, are 100 % sensitive or specific.⁵⁻⁷ The aim of reporting this case is to examine various tests for the diagnostic enforcement of ocular myasthenia gravis based on our clinical experience at our institution.

CASE REPORT

A girl aged 2 years 6 months present in January 2018 with chief complaints upper eye lid ptosis. Symptoms have progressed over the past 2 months, fluctuated and this may be marked towards the evening, whereas it disappears next morning after resting at night. No other complaints, and nor family history with illness like this, thyroid, graves disease, and diabetes mellitus. Notable physical exam findings were left eyelid more ptosis compared to right lid crease with right eye 9 mm, left eye 8 mm (normal 12 mm).

At first admission the child came into pediatric ophthalmologist because of her eyes complaints, the child was diagnosed by ophthalmoplegi and then she was undergone with the procedure of ice test. The result was positive, thus referred to pediatric neurology department. We did *electromyography* (EMG) examination of musculus levator palpebra, and there was a decrement response greater than 10%, that means positive for myasthenia gravis. To make sure of the diagnosis, the child has been hospitalized to undergo a prostigmine test. The prostigmine was given 0.025 mg/kg intravenously and we also give atropine sulfate 0.01 mg/kg intramuscularly \pm 30 minutes before prostigmine. The clinical improvement response of weakened muscle strengthening had been observed for 15–30 minutes. The following picture showed images from child before and after prostigmin injection (Fig. 1).

From the laboratory finding acetylcholine receptor antibody 0.43 mmol/L (elevated), free T4 and

TSHs level was normal. We also did not find thymic mass from chest x ray.

She was diagnosed as Myasthenia Gravis Class 1 (Ocular type) based on classification from *Medical Scientific Advisory Board* (MSAB) of the *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA).

She was initiated on pyridostigmine 7 mg/kg per day, divided into 4 doses for therapy. She did not experience exacerbation of eye lid ptosis, or other weakness and deterioration, and has been recovering within 3 months.

DISCUSSION

Myasthenia gravis is a neuromuscular transmission disorder that causes skeletal muscle fatigue and fluctuating weakness. One study found that incidence myasthenia gravis in girl is higher than boy, and ocular types are more common than generalized types. The juvenile type is the most common form in pre-pubertal age (< 12 years old). It did not have a familial pattern and had the characteristics of an autoimmune mechanism.⁴

Pathophysiology of MG through an autoimmune mechanism. The presence of antibodies to the acetylcholine receptor in the nerve muscle link reduces the transmission of nerve impulses to the muscles. HLA antigen (*Human Lymphocyte Antigen*) plays an important role in autoimmune diseases and is often linked with myasthenia gravis. The presence of this antigen increases the incidence of MG especially in child who are seropositive to the acetylcholine receptor.⁸

Myasthenia gravis is considered a disease caused by B cells, because cell B is the one that produces anti AChR bodies. But the new findings show that T cells produced by Thymus have an important role in the pathophysiology of myasthenia gravis. This is indicated by the large number of child with myasthenia experiencing thymic and thymoma hyperplasia and thymectomy can reduce the clinical sign of myasthenia gravis.⁹ However, the study showed a sensitivity of 89.5%, specificity of 87.5% and accuracy of 88.6% for CT compare to plain radiography. CT is superior to plain radiography in the diagnosis of thymoma.¹⁰ (LoE 3)

Child with MG often have ophthalmologic signs and symptoms including ptosis, diplopia, ophthalmoplegia and orbicularis weakness. A descriptive study by Xin Huang in 306 juvenile myasthenia gravis child in China showed that ocular symptoms were found in 93.6% of cases.¹¹ (LoE 3)

Ptosis, however, may be caused by a variety of disorders, so the distinction between myasthenic and nonmyasthenic ptosis is critical.

Diagnostic tests to establish the diagnosis of MG include the ice test, *repetitive nerve stimulation* (RNS)/SFEMG, Prostigmin test and serum acetylcholine receptor antibody levels.



Figure 1. (A) Before prostigmin test, (B) After prostigmin test, (C) After 2 months treatment, (D) After 3 months treatment.

Bronstein and Desmedt later showed that the local cooling improved myasthenic neuromuscular block, whereas warming had the opposite effect. Cooling process can improve neuromuscular transmission so that placement of ice for 5–10 minutes on the eyelid will improve ptosis. Result is positive if there is resolution of ptosis. This test has a sensitivity of 96% while the specificity is 88%.^{12,13} (LoE 3)

Clinically, the use of ice test is more advantageous than the Prostigmin test because this test is rapid, simple and inexpensive with a high degree of specificity and sensitivity. The ice test is particularly useful in children whom the use of anticholinesterase agents is contraindicated by either cardiac status or age.¹⁴

Repetitive Nerve Stimulation has a sensitivity of 82% with a specificity of 100%. However the sensitivity of RNS is different for some sub groups where ocular type sensitivity is only 67%. The recommendation for electrophysiological examination that is recommended to obtain high and better sensitivity is SFEMG (*Single Fiber Electro Myography*).¹⁵ (LoE 3)

In a cohort study by Yew Long (2017) revealed that the SFEMG test has a high sensitivity and ice pack test as a valid, affordable and simple test. If the SFEMG test or ice test is done separately, it will provide poor specificity so it is recommended to combine the two tests to achieve higher and more reliable specificity.¹⁶ (LoE 3). Testing the orbicularis muscle or the superior rectus levator complex greatly increase the specificity.

The estimated sensitivity of Prostigmin test is 92% and specificity 96% for both type ocular or systemic MG. The Prostigmin test may produce false-positive and false-negative results and also carries with cardiac risk and other complications (including significant bradycardia, loss of consciousness and death).¹⁷ (LoE 1)

The sensitivity of the antiacetylcholine receptor antibody test is 50% to 75% in subjects with ocular myasthenia. Although its specificity is high but the anti-AChR antibody concentration cannot be used to predict individual severity. In children with negative antibodies to the acetylcholine receptor, but symptoms appear at a younger age, there might be such a congenital myasthenia gravis and about 40–50% of them have antibodies to muscarinic receptors.¹⁸

In developing countries like us, antibody testing is still very difficult to do routinely. For that, the ice test and SFEMG test are still the first choice because they are fast, easy, affordable and not invasive. Prostigmin test also helps, but closely monitoring of vital signs is needed, knowing the dangerous side effects of cholinergic that can occur.

Management of juvenile ocular myasthenia gravis is intended to reduce the symptoms of the disease and reduce the severity of the disease to develop into a generalized type. The administration of pyridostigmine as an acetylcholinesterase inhibitor is the main choice. Acetylcholinesterase inhibitors retard the degradation of Ach that occurs by enzymatic hydrolysis in the

neuromuscular junction. As a result the effect of Ach is prolonged, leading to a variable improvement in strength. Acetylcholinesterase inhibitors are the first line of treatment due to their safety and ease to use. It provides only symptomatic therapy and are usually not sufficient in generalized MG. Nonetheless, in some children this is the only therapy ever needed for good control. For children and younger adolescents, the initial dose is 0.5 to 1 mg/kg every four to six hours, up to a daily dose of 7mg/kg. In this child pyridostigmine dose is 1 mg/kg every 4–6 hours. If the acetylcholinesterase inhibitor still does not provide a good response, it can be combined with an immunosuppressant agent such as prednisone. Remission or improvement occurs in 65–75% of children. Other therapies include thymectomy, azathioprine, cyclosporine and intravenous immunoglobulin. Complications of myasthenia gravis are myasthenic crisis and cholinergic crisis.^{19,20} (LoE 1)

The prognosis of children with MG is better than adults. Many cases had remission without treatment, therapy requires long-term follow up in children over the age of 3 years. A cross sectional study by Ahigeki in Japan in 607 MG ocular children found that regular use of drugs for 2 years would reduce the complications of diplopia and improve the quality of life.²¹ (LoE 2). However Bever's research shows that 50–60% of cases with ocular symptoms will develop general weakness in 2 years or more so that adequate management is needed in addition to paying attention to factors that can aggravate the degree of illness.²¹ (LoE2)

CONCLUSION

Juvenile ocular myasthenia gravis is a very rare case, and it can be diagnosed through a few relevant tests for myasthenia gravis. The child was given the first line anticholinergic treatment with pyridostigmine. Clinical improvement can be reached after 3 months therapy. Monitoring and management are needed for long term to reduce the risk of recurrence and progression of the disease to be a general type. The other important things of successful management of myasthenia is looking for the etiology. Knowing the etiology, so management therapy would be more precise and effective.

REFERENCES

1. Sri-udomkajorn S, Panichai P, Liumsuwan S. Childhood myasthenia gravis: clinical features and outcomes. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2011;94 Suppl 3:S152–7.
2. Alam MS, Devi Niveen P. Early onset bilateral juvenile myasthenia gravis masquerading as simple congenital ptosis. *GMS Ophthalmol Cases*. 2017;7:Doc07. Published 2017 Mar 7. doi:10.3205/oc000058
3. Heckmann J M, Hansen P, Toorn R van, Lubbe E, Janse van Rensburg E, Wilmschurst J. The characteristics of juvenile

myasthenia gravis among South Africans. *SAMJ, S. Afr. med. j.* [Internet]. 2012 June [cited 2019 Jan 24] ; 102 (6): 532–536. Available from: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742012000600070&lng=en.

4. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(10):985–91.
5. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000 Nov;107(11):1995–1998.
6. Miller NR, Newman NJ. *The essential clinical neuroophthalmology* 5th ed. Philadelphia: lippincott; 1999.
7. Simon RP, Aminoff MJ. *Clinical neurology*. Fifth ed. New York: Appleton and Lang; 1999.
8. Phillips, W. D., Vincent, A. (2016). Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000 Research*, 5, F1000 Faculty Rev-1513. doi:10.12688/f1000research.8206.1
9. Aydin, Y., Ulas, A. B., Mutlu, V., Colak, A., Eroglu, A. (2017). Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The Eurasian journal of medicine*, 49(1), 48–52.
10. Yang WT, Lei KI, Metreweli C. Plain radiography and computed tomography of invasive thymomas: clinicoradiologic-pathologic correlation. *Australasian radiology*. 1997;41(2):118–24.
11. Huang X, Li Y, Feng H, Chen P, Liu W. Clinical Characteristics of Juvenile Myasthenia Gravis in Southern China. *Frontiers in neurology*. 2018;9:77.
12. Borenstein S, Desmedt JE. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. *Archives of neurology*. 1975;32(3):152–7.
13. Natarajan, Byju Saifudheen, Kondanath Gafoor, V Jose, James. (2016). Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurology India*. 64. 1169. 10.4103/0028-3886.193780.
14. Tabassi, A Alireza, Dehghani Saberi, Behnam. (2005). The ice test for diagnosing myasthenia gravis. *Acta Medica Iranica*. 43.
15. Bou Ali, Hanna Salort-Campana, Emmanuelle Grapperon, Aude-Marie Gallard, Julien Franques, Jérôme Sevy, Amandine Delmont, Emilien Verschuere, Annie Pouget, Jean Attarian, Shahram. (2016). New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis: RNS in MG. *Muscle Nerve*. 55. 10.1002/mus.25374.
16. Lo YL, Najjar RP, Teo KY, Tow SL, Loo JL, Milea D. A reappraisal of diagnostic tests for myasthenia gravis in a large Asian cohort. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;376:153–8.
17. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. 2006. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews* [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-.
18. Meriglioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis?. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):427–38.
19. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 10. Art. No.: CD006986. DOI: 10.1002/14651858.CD006986.pub3
20. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:313–23.
21. Suzuki SM, Hiroyuki I, Tomihiro N, Yuriko M, Masayuki T, Emiko K, et al. (2014). Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. *BMC neurology*. 14. 142. 10.1186/1471-2377-14-142.



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
- 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 <http://medicahospitalia.rskariadi.co.id/medicahospitalia/index.php/mh>
- 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.
- Jika ada kendala dalam mengakses jurnal dapat menghubungi Aziz Alfarisy, S.Hum No. HP: 08995457412 Telp: (024) 8413476 EXT 8088/8033 Email: medica.hospitalia@yahoo.com atau medicahospitalia@rskariadi.co.id